I.

Ueber das Hygrin.

II.

Ueber Thiohydantoïne.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doctorwürde

bei der

hohen philosophischen Fakultät

der

k. Friedrich-Alexanders-Universität

zu

Erlangen

eingereicht von

M. Neumark

aus Wittmund (Ostfriesland).

Jena,

Frommannsche Buchdruckerei

(Hermann Pohle)

1891.

Seinen teuren Eltern

in dankbarer Liebe und Verehrung

gewidmet

vom

Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535709_0105

Über das Hygrin.

Ein Beitrag zur Kenntnis der Nebenalkaloide des Cocaïns.

Einleitung

Das Cocaïn.

Das Bild der fortschreitenden Erforschung der Cocapflanze gehört zu den interessantesten und belebtesten in der Geschichte der modernen Naturwissenschaft.

Die erste Kunde von dem in den Thälern der östlichen Cordilleren Südamerikas (also tief im Innern Perus und Bolivias) heimischen und dort kultivirten Strauche, Erythroxylon Coca Lam., entnehmen wir den Reiseschilderungen eines Pöppig und Tschudi, welche in den dreißiger bezw. fünfziger Jahren ausgedehnte Forschungsreisen im Westen Südamerikas unternahmen. Sie zuerst schilderten die eigentümliche Wirkung der Blätter auf die dort lebenden Indianer, welche durch Kauen derselben sich in den Stand setzten, sowohl den Hunger als auch ungewohnte körperliche Anstrengungen leicht zu überwinden.

Es war natürlich, daß diese Berichte die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Kreise Europas auf sich zogen. Bald hatten dieselben weit und breit die kühnsten Hoffnungen erweckt. Durch Isolierung des wirksamen Bestandteils der Pflanze erwartete man ein neues physiologisch und therapeutisch bedeutendes Mittel finden zu können, das geeignet sein würde, die Coca dem großen Wohl-

thäter der Menschheit, der Chinarinde, würdig zur Seite zu stellen.

Nach den unsicheren und vergeblichen Versuchen einiger anderer Forscher gelang es Niemann[1]) im Jahre 1860 zum erstenmal, eine nachweisbar neue Pflanzenbase, welche er „Cocaïn“ nannte, aus den Blättern der Erythroxylon zu gewinnen.

Aber groß war die allgemeine Enttäuschung, als man am Cocaïn keine der erwarteten Eigenschaften beobachten konnte. Je zahlreicher die medizinischen Untersuchungen wurden, desto trostloser und sich widersprechender waren die Resultate, so daß man nach etwa 2 Jahrzehnten zu dem Schluß gekommen war: Es dürfte das Cocaïn kaum jemals berufen sein, eine grosse Rolle in der Therapie zu spielen.

Erst im Jahre 1884 gelangten gleichzeitig zwei Ärzte, Koker und Jelinek[2]), zur epochemachenden Entdeckung seiner für die Medizin äußerst wertvollen Eigenschaft der Anästhesirung der Schleimhäute. Seit dieser Zeit, wo die Forschung in die richtige Bahn für weitere fruchtbringende Untersuchungen geleitet war, machte das Cocaïn einen förmlichen Triumphzug um die Welt und hat sich heute bereits in der Laryngoskopie und Augenheilkunde eingebürgert.

Es erscheint natürlich, daß das Bestreben der Chemiker seitdem darauf gerichtet ist, die Konstitution des Alkaloids zu erforschen, um dann zu einer Synthese desselben zu gelangen. Es ist von besonderem Wert, auch die Begleiter, die sog. Nebenalkaloide, zu studiren, da deren Verhalten oft wichtige Aufschlüsse geben kann. Ich will nicht auf die große Zahl der bezüglichen Arbeiten näher eingehen, sondern nur die Resultate mitteilen, soweit sie

1) Annalen für Chemie u. Pharmacie 114, 213.
2) Berichte d. Wiener med. Bl. 1884, 43 u. 44.

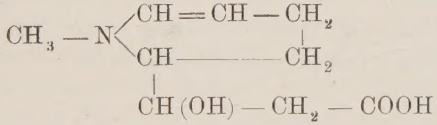
geeignet und notwendig erscheinen, meine eigene Arbeit zu beleuchten.

Wie schon erwähnt, hatte Niemann das Cocaïn zuerst isoliert. Nach dem Tode des Entdeckers setzte Lossen[1]) die Untersuchungen fort und gelangte zur empirischen Formel und zur Spaltung in Bonzoësäure, Methylalkohol und eine neue Base, welche er „Ecgonin“ nannte.

$$\underset{\text{Cocaïn.}}{C_{17}H_{21}NO_4} + 2\,H_2O = C_7H_6O_2 + CH_3OH + \underset{\text{Ecgonin.}}{C_9H_{15}NO_3}$$

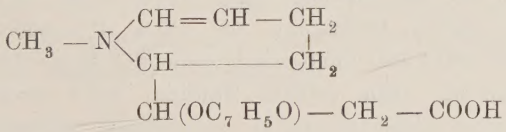
Er betrachtete das Cocaïn dem entsprechend als ein Benzoylmethylecgonin und begann sich nun darauf zu beschränken, die Konstitution des Ecgonins zu erforschen.

Eine große Reihe von Chemikern hat nun diese Frage zu entscheiden gesucht, und in neuester Zeit hat Einhorn[2]), indem er die verschiedenen Resultate zusammenfaßte, folgende Konstitutionsformel für das Ecgonin aufgestellt:



Freilich gründet sich dieselbe nur auf Hypothese, und es ist bis jetzt noch nicht gelungen, den vollständigen Beweis in Form einer Synthese zu geben.

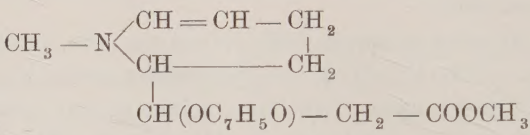
Unter Annahme dieser Formel wäre das Benzoylecgonin



1) Annalen 121, 372.

2) Ber. d. D. chem. Ges., XXI, 3029.

und das Cocaïn wäre anzusehen als



In den Rückständen der Cacaïnfabrikation fanden sich stets große Mengen von Ecgonin und Nebenalkaloiden des Cocaïns, welche, wie Liebermann und Giesel[1]) zeigten, sämtlich nach einstündigem Erhitzen mit Salzsäure Ecgonin liefern. Es erschien lange als eines der begehrenswertesten Probleme, diese Rückstände zu verwerten und aus ihnen Cocaïn aufzubauen. Dasselbe gelöst zu haben ist eines der größten Verdienste der genannten beiden Forscher, nicht allein um die chemische Technik, sondern um wissenschaftliche Untersuchung überhaupt. Es gelang ihnen, nach einer hier nicht näher zu beschreibenden Methode, das Ecgonin zu benzoyliren und methyliren und ein Cocaïn zu erhalten, welches in jeder Hinsicht, chemischer wie auch physikalischer und physiologischer, mit dem aus Cocablättern direkt gewonnenen identisch ist.

Das Hygrin,

ein Nebenalkaloid des Cocaïns.

Bei der Erforschung einer Pflanzenbase ist es stets von der größten Bedeutung, die selten fehlenden und ihr meistens mehr oder minder nahestehenden Begleiter genauer zu studiren. Ein solches Studium wird hauptsächlich unter zwei Gesichtspunkten ausgeführt werden müssen. Zunächst sucht man nach Methoden, die Nebenalkaloide

1) Ber. XXI, 3197.

in das brauchbarste Hauptalkaloid überzuführen. Gelingt dieses nicht, und hat man es womöglich noch mit Basen zu thun, deren physiologische Wirkung die des Hauptalkaloids ungünstig beeinflußt, so ist es von großer Wichtigkeit, die unterscheidenden Merkmale beider festzustellen, um eine vollständige Trennung besonders dann bewirken zu können, wenn es sich um medizinische Präparate handelt.

Beim Cocaïn hat man beide Arten von Nebenalkaloiden zu unterscheiden. Zu den ersteren gehören die sog. amorphen Basen, zu den letzteren das Hygrin.

Nachdem man lange Zeit über die Existenzfrage der amorphen Nebenalkaloide hin und her diskutirt hatte (Squibb[1]), R. Stockmann[2]), W. Merk[3]), W. C. Howard[4])), erschienen die ersten bestimmten Mitteilungen über neue Basen von Hesse[5]). Derselbe behauptete, zwei wohlcharakterisirte Verbindungen erhalten zu haben, welche er „Cocamin“ und „Cocaïdin“ nannte, und welche mit dem Cocaïn eine gleiche empirische Zusammensetzung, entsprechend der Formel $C_{17}H_{21}NO_4$ haben sollten. Aber Liebermann[6]), welcher sich bei den Untersuchungen über die Synthese des Cocaïns eingehend mit diesem Gegenstand beschäftigte, gelangte auf Grund der Analysen seiner Base und ihrer Doppelsalze, sowie besonders durch ihre Spaltungsprodukte zu der Formel $C_{19}H_{23}NO_4$. Er erkannte dieses erste unzweifelhaft rein erhaltene Nebenalkaloid des Cocaïns als „Isatropylcocaïn“ und nannte es später empirisch „Truxillin“. Hierdurch sah auch Hesse[7]) sich veranlaßt, seine früheren Beobachtungen im Sinne dieser Angaben zu berichtigen.

1) Pharm. Ztg. 1887, 274.
2) Pharm. Journ. and Transact. 1887, 861.
3) Pharm. Ztg. 1887, 18. Juni.
4) Pharm. Journ. 1887. 18, 71.
5) Pharm. Ztg. 1887. 32, 407, 668.
6) Ber. XXI, 2342.
7) Ber. XXII, 665.

Viel schwieriger und dunkler blieb inzwischen die Erforschung des zweiten Nebenalkaloids, des Hygrins.

Schon Lossen[1]) berichtet von einer zweiten flüssigen Base, für welche Wöhler den Namen Hygrin vorschlug, von ὑγρός flüssig. Er giebt an, die Base läßt sich mit Wasser destilliren, ihr Geruch erinnert an Trimethylamin, sie reagirt stark alkalisch und bildet mit flüchtigen Säuren weiße Nebel. Seit dieser Zeit ist bei den Alkaloiden der Coca stets die Rede von Beobachtungen über das Hygrin, welche aber nur die Schwierigkeit derselben erkennen läßt und keine wissenschaftlichen Resultate zu Tage fördert.

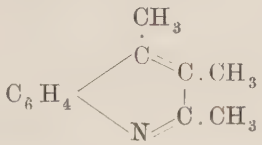
Allgemein wurde das Hygrin für eine einheitliche Base gehalten, und Stockmann[2]) und Howard[3]) bestritten die Anwesenheit amorpher Nebenbasen, hielten dieselben vielmehr für eine Lösung von krystallisirtem Cocaïn in Hygrin. Umgekehrt hielt Merk die Existenz des Hygrins für eine eingebildete, da alle Bemühungen, es durch Destillation zu erhalten, fruchtlos blieben. Infolgedessen behauptete Hesse[4]), das Hygrin bilde sich erst durch die Zersetzung der Cocabasen, da eine für die salzsaure Hygrinlösung charakteristische Fluorescenz bei Anwendung frischer Blätter sich erst allmählich einstelle.

Ich habe nie dergleichen specifische Fluorescenzerscheinungen an den Lösungen der Salze des Hygrins beobachten können und glaube auch, wenn Hesse dergleichen beobachtete, dieselben nicht der Anwesenheit des Hygrins, sondern der von Zersetzungsprodukten zuschreiben zu müssen.

In seiner zweiten Arbeit, „Zur Kenntniss der Cocabasen", stellte Hesse[5]) zum erstenmal eine empirische

1) Ann. 121, 372
2) Pharm. Journ. and Transact. 1887, 861.
3) l. c. 1887, 18, 71.
4) Pharm. Ztg. 1887, 407.
5) l. c. 1887, 669.

Formel für das Hygrin auf, welches er aus dem „rohen amorphen Cocaïn“ durch Destillation mit Wasserdämpfen als ein gelbliches Öl erhalten hatte. Er stellte ein Platindoppelsalz dar und leitete hieraus die Formel $C_{12}H_{13}N$ mit der Vermutung ab, vielleicht ein Trimethylchinolin vor sich zu haben, also



Nachdem schon Novy[1]) die Vermutung ausgesprochen hatte, daß das Hygrin kein chemisches Individuum, sondern ein komplexes Gemisch mehrerer Körper sei, machten die Untersuchungen Liebermanns[2]) diese Anschauungen zur Gewißheit. Er gelangte zu ganz neuen, von früheren vielfach abweichenden Resultaten. Er stellte fest, daß das Hygrin eine ganze Reihe flüssiger, sauerstoffhaltiger Basen umfaßt, deren Trennung und Individualisirung äußerst schwierig ist. Eine Reindarstellung durch Destillation mit Wasserdämpfen erscheint nicht zweckmäßig, man kann nur durch sorgfältige fraktionirte Destillation zu einheitlichen Produkten gelangen.

Wenn ich nun noch kurz die Resultate nachstehender Arbeit vorwegnehme, so fasse ich sie in folgendem zusammen:

Das Hygrin ist ein Gemisch von mehreren stark alkalischen Basen, von brennendem Geschmack und piperidinnikotinartigem Geruch. Es gelang mir, zwei Bestandteile,

1) The pharm. era 1887, 284.
2) Ber. XXII, 677.

die höchst- und niedrigstsiedende Base, vollständig zu isoliren und auch durch eine Anzahl von Salzen genauer zu charakterisiren.

Das niedrigstsiedende Hygrin hat die Formel $C_8H_{15}NO$ und siedet bei einem Druck von 45 mm bei 97 ° (uncor.); das hochsiedende, von der Formel $C_{14}H_{24}N_2O$, siedet unter demselben Druck bei 180 ° (uncor.).

Die Basen sind alle löslich in Wasser; frisch destillirt sind sie farblos, bräunen sich aber sehr bald, wenn man sie der Luft und dem Licht aussetzt. Sie ziehen stark Kohlensäure an.

Mit Säuren bilden sie Salze, welche teils krystallisiren, meistens aber sehr zerfließlich bezw. ölig sind.

Metallsalzlösungen werden reduzirt, Kaliumpermanganatlösung wird augenblicklich entfärbt.

Die Konstitutionsfrage konnte nicht erledigt werden. Eine Beziehung zum Ecgonin, von dem sich die niedrigsiedende Base nur durch eine Differenz von CO_2 unterscheidet, fehlt noch. Vermutlich ist das Hygrin auch ein Derivat des tetrahydrirten Pyridins, wofür allerdings nur die Beobachtung spricht, daß die Destillation der Oxydationsprodukte mit Kalk deutlichen Pyridingeruch gab.

Herr Prof. Liebreich hatte die Güte, das Hygrin, wie auch das salzsaure Salz der niedrigsiedenden Base in physiologischer Hinsicht zu prüfen. Nach seinen Untersuchungen ist das Hygrin ein starkes Herzgift.

Experimenteller Teil.

Fraktionirte Destillation der Rohbasen.

Das zu den folgenden Untersuchungen dienende Rohmaterial wurde mir durch die Güte des Herrn Professor Liebermann in ausreichendster Weise zur Verfügung gestellt. Es stammte aus der Braunschweiger Chininfabrik und war als Nebenprodukt bei der Darstellung des Cocaïns aus den Cocablättern (Erythroxylon Coca) sowie den Truxilloblättern nach dem Verfahren von Lossen[1]) erhalten worden.

Die Aufarbeitung geschah nach dem von Prof. Liebermann[2]) angegebenen Verfahren. Das Rohmaterial, eine tiefbraune, dicke ölige Flüssigkeit von süßlich nikotinartigem Geruch, bestand hauptsächlich aus einem Gemisch der salzsauren Basen. Durch wiederholtes Ausschütteln mit alkoholfreiem Äther konnten nur Spuren eines dunklen Öles ausgeschüttelt werden, kaum 0,1 %; doch wurden dieselben vor jeder Aufarbeitung sorgfältig entfernt.

Die so gereinigte Lösung wurde in einem Scheidetrichter zweckmäßig mit so viel einer ziemlich conc. Natron-

1) Annalen 133, 352.
2) Berichte XXII, 676.

lauge versetzt, daß sich die frei werdende Base als leichtere, ölige Schicht absetzen konnte. Sie wurde mit Äther ausgeschüttelt, die ätherische Lösung vom Wasser geschieden und filtrirt; hierbei blieb stets ein humusartiger Rückstand. Nach dem Abdestilliren der Hauptmenge des Äthers ließ man das Basengemisch, jetzt eine stark alkalische, leicht bewegliche braune Flüssigkeit, etwa 24 Stunden in der Wärme über Stangenkali stehen, um ihm möglichst jede Spur von Kohlensäure und Wasser zu entziehen.

Die sorgfältig vorgetrockneten Basen wurden nun zur Trennung der fraktionirten Destillation im luftverdünnten Raume unterworfen. Hierin und in der Feststellung der Siedepunkte lag eine der größten Schwierigkeiten der ganzen Untersuchung. Es verursachte unendlich viele Mühe und kostete sehr viel Zeit, zu einem Resultat zu kommen. Beim scheinbar ruhigsten Sieden hörte oft plötzlich die Dampfentwicklung auf, um unter heftigstem Stoßen wieder zu beginnen und die ganze Flüssigkeit aus dem Kolben zu schleudern. Ich ließ nichts unversucht, um ein gleichmäßiges Sieden herbeizuführen. Am besten, wenn auch nicht immer ausreichend, erwies sich das Einstellen hohler Glasfäden, mit der Modifikation, daß man dieselben nicht zu eng machte und etwas ausbog, um das Zusammenkleben zu verhindern. Durchaus notwendig blieb die Anbringung eines Hahnes zwischen Vorlage und Kolben, wodurch man die Möglichkeit hatte, bei plötzlichem Überschäumen die schon übergegangene Fraktion zu retten.

Das Vakuum wurde mittelst einer guten Wasserstrahlluftpumpe erzielt. Es war zweckmäßig, den Luftdruck möglichst zu vermindern, doch konnten selten weniger als 35—40 mm Quecksilberdruck erhalten werden, da selbst ein Verschluß mittelst Gummistopfen durch die heiße Base außerordentlich angegriffen wurde.

So lange als möglich wurde aus dem Ölbade destillirt. Um einen Überblick über die Verteilung der verschie-

denen Fraktionen zu geben, folgt eine Übersicht der Darstellungen.

Bei den verschiedenen Aufarbeitungen erhielt ich aus:

A) 50 gr Rohmaterial bei ca. 65 mm Druck:

Fraktion	I	130—150°	— 8	gr
„	II	150—200°	— 4	„
„	III	200—260°	— 10,5	„

B) 350 gr Rohmaterial 180 gr Rohbase, hieraus bei ca. 65 mm Druck:

Fraktion	I	120—135°	— 33	gr
„	II	135—150°	— 34,2	„
„	III	150—200°	— 22,7	„
„	IV	200—210°	— 23,4	„
„	V	210—220°	— 37,0	„
„	VI	220—(260)°	— 4,6	„

C) 166 gr Rohmaterial 82 gr Rohbase, hieraus bei demselben Druck:

Fraktion	I	100—150°	— 26	gr
„	II	150—200°	— 11	„
„	III	200—210°	— 27	„

Aus diesen Darstellungen hatte ich erhalten:

a) 100,8 gr von 110—150°
b) 58,7 „ „ 150—210°
c) 79,1 „ „ 210—260°

Insgesamt also hatte ich 238,6 gr Hygrin.

Zunächst wurde Teil a fraktionirt. Zwischen 80° und 90° gingen schon Spuren über, welche vielleicht aus angezogenem Wasser oder noch vorhandenem, sehr fest gehaltenem Äther bestanden. Bei einem Druck von 50 mm stieg die Temperatur allmählich bis 113°. Die Hauptmasse (I) ging bei dieser Temperatur wasserklar über. Als das Thermometer stieg, wurde die Vorlage gewechselt und Teil b in den Kolben gebracht. Es ging noch ziemlich viel bis 120° über und wurde dieses zu I gegeben. Von

jetzt an stieg die Temperatur fortwährend, bis 130° wurde Fraktion II und bis 180° eine dritte Fraktion III aufgefangen. Alsdann brachte man Teil c in den Kolben, verteilte die Fraktionen anfangs auf II und III und trennte noch zwei: IV bis 230° und V als das noch zuletzt Übertreibbare.

Man hatte jetzt erhalten bei 50 mm Druck:

I	92 gr	bei	113°
II	15 „	„	130°
III	65 „	„	180°
IV	18 „	„	230°
V	10 „	„	260°

zusammen 200 gr.

Erst nach wiederholter Fraktionirung wurden die Siedepunkte bestimmter und ausgeprägter. Sehr scharf bestimmbar war schließlich nur die Siedetemperatur der niedrigstsiedenden Base, sie liegt vollständig konstant bei einem Druck von etwa 45 mm bei 97°. Die hochsiedende Hauptfraktion geht innerhalb zweier Grade bei demselben Druck bei 180° über. Dazwischen scheint noch ein Teil bei 145° zu sieden. Was über 180° übergeht, erscheint bald stark zersetzt, und ist wohl kein einheitlicher Körper mehr.

Eigenschaften des Hygrins.

Bei der Feststellung der Eigenschaften des Hygrins kann ich zunächst die Angaben von Liebermann[1]) bestätigen. Das sogenannte Hygrin ist kein einheitlicher chemischer Körper, sondern ein Gemisch von mindestens 3—5 flüssigen Basen, deren analytische Trennung durch

1) Ber. XXII, 677.

fraktionirte Destillation kaum möglich erscheint. Verhältnismäßig am sichersten gelingt die Reindarstellung der niedrigst- und der höchstsiedenden Base. Besonders die erstere ist als vollständig wasserklare, stark lichtbrechende, bewegliche Flüssigkeit erhalten worden. Die letztere behielt auch nach wiederholter Destillation einen Stich ins Gelbliche, da bei der hohen Temperatur immer eine schwache Zersetzung nebenher läuft. Die Mittelfraktion konnte nach beiden Seiten nicht scharf abgegrenzt werden, sie war der Quantität nach gering und mußte deshalb auf eine genauere Untersuchung derselben verzichtet werden.

Alle drei sind sehr stark alkalisch, wirken stark reduzirend, bilden mit Salzsäuregas dichte Nebel, ziehen begierig Kohlensäure an und müssen sorgfältig vor Licht und Luft geschützt werden, da sie sich sonst schon nach kurzer Zeit zersetzen und dunkel färben.

Sie sind löslich in Wasser oder vielmehr damit mischbar, besonders wenn sie frisch destillirt sind. Sie lösen sich in allen Lösungsmitteln, z. B. Äther, Chloroform, Alkohol, Benzol, Ligroïn etc. mit Leichtigkeit, sind fast unlöslich in Alkalilaugen.

Aus einer verdünnten wässrigen Lösung (1 : 60) zieht Äther nur Spuren einer Base aus, ebenso aus einer mit CO_2 gesättigten. Die von Liebermann angegebenen spezifischen Gewichte von 0,940 für niedrigsiedendes Hygrin bei 19°, und 0,982 für hochsiedendes bei 18°, bezogen auf Wasser von derselben Temperatur, wurden bestätigt.

Verhalten des Hygrins gegen den polarisirten Lichtstrahl.

5 gr niedrigsiedendes Hygrin wurden mit Wasser auf 25 ccm bei 15° C verdünnt und im Mitscherlich'schen Halbschattenapparat untersucht.

Bei einer Länge der Flüssigkeitssäule von 2,2 dm wurde für Na-Licht gleiche Helligkeit beobachtet bei

I	2° 24′	nach einigen Stunden	V 1° 50′
II	2° 8′		VI 2° 5′
III	2°		VII 2° 20′
IV	2° 3′		VIII 2° 10′
Mittel	2° 15′		Mittel 2° 10′

also im Mittel bei 2° 13′ nach links. Der Nullpunkt des Instruments lag bei —33′; das Hygrin lenkte demnach den polarisirten Lichtstrahl um 1° 40′ nach links ab. Es hat daher das sehr geringe spez. Drehungsvermögen

$$[\alpha]_D = \frac{100\,\alpha}{l \cdot c}$$

$$= \frac{100 \cdot 1^\circ 40'}{2{,}2 \cdot 20}$$

$$= 3{,}78^\circ \text{ L.}$$

Zur Analyse wurde das Hygrin auf das Sorgfältigste vorgetrocknet. Nach längerem Stehen über Ätzkali und Durchleiten eines trocknen, kohlensäurefreien Luftstromes bei 120°, wurde es letztmals fraktionirt. Die Analysen bestätigten die von Liebermann aufgestellte Formel:

I 0,2742 gr Substanz gaben 0,6798 gr CO_2, 0,2659 gr H_2O.

II 0,23525 gr Substanz gaben bei 23,7° 760 mm ba. 21,4 ccm N.

	Gefunden		Berechnet für $C_8H_{15}NO$
	I	II	
C	67,62		68,08 %
H	10,77		10,64 %
N		10,27	9,93 %

Darstellung der Hygrinsalze.

Salzsaures Hygrin I

$C_8H_{15}NOHCl$.

Etwa $2^1/_2$ gr der getrockneten niedrigstsiedenden Base wurden in ca. 100 ccm absol. Äther gelöst und durch die Lösung ein Strom Salzsäuregas geleitet. Letzteres wurde aus Chlorcalcium und Schwefelsäure entwickelt und über Schwefelsäure getrocknet.

Nach dem Einleiten wird die Lösung milchig trübe, es entstehen dicke weiße Nebel. Nach einiger Zeit bilden sich zunächst an den Wandungen schöne weiße Krystallblättchen, welche sich strahlenförmig ausdehnen und bald die ganze Lösung durchsetzen. Sobald die weißen Nebel verschwinden, ist die Umwandlung vollzogen. Die Krystalle werden durch heftiges Schütteln von den Wänden des Gefäßes losgelöst und nach dem schnellen Absaugen des Äthers mit abs. Äther gut nachgewaschen.

Man preßt sie zwischen Filtrirpapier ab und läßt das Salz längere Zeit in einem Exsiccator über gebranntem Kalk stehen. Man muß sehr schnell operiren, da das salzsaure Hygrin I außerordentlich stark Wasser anzieht. Sehr häufig, wenn der Äther Spuren von Feuchtigkeit enthielt, schied es sich bei der Darstellung nur als dicker Syrup ab, woraus es auch über Schwefelsäure nicht zur Krystallisation gebracht werden konnte. Krystallisirte Doppelsalze mit Metallchloriden wurden nicht erhalten.

Die Analyse machte einige Schwierigkeiten. Es konnte nur eine Chlorbestimmung gemacht werden. Die erste fiel durch nicht genügende Vorsicht beim Vortrocknen zu niedrig aus. Man läßt lange über Schwefelsäure stehen, wägt immer sehr schnell, bis das Gewicht konstant bleibt. Da das Chlorhydrat auf Silberlösung stark reduzirend wirkt,

mußte letztere vor dem Gebrauch mit einem Überschuß von HNO_3 angesäuert werden.

I 0,3566 gr Substanz gaben 0,2520 gr AgCl.
II 0,3607 gr Substanz gaben 0,2897 gr AgCl.

	Gefunden		Berechnet für $C_8H_{15}NOHCl$
	I	II	
Cl	17,5	19,87	20,00 % Cl.

Jodwasserstoffsaures Hygrin I $C_8H_{15}NOHJ$.

Zur Darstellung trockner Jodwasserstoffsäure aus Phosphor und Jod in wässriger Jodwasserstoffsäure gelöst, bediente ich mich der Vorschrift von A. Bannow[1]). Das Gas wird nach der Reinigung in wasserfreie ätherische Hygrinlösung geleitet. Es bilden sich sofort weiße Nebel und bald entsteht am Boden ein rötlich gefärbtes Öl, welches erst kurz vor der Sättigung, nachdem sich schon überall an den Wandungen Krystallstrahlen gebildet haben, fest wird und ebenfalls krystallisirt. Nach Beendigung der Operation schüttelt man die Masse los, saugt den Äther schnell ab und wäscht mit abs. Äther aus. Da eine ätherische Lösung von HJ sich sehr schnell zersetzt, ist die Krystallmasse stets von harzigen, dunklen, schmierigen Bestandteilen durchsetzt. Man löst in möglichst wenig kochendem abs. Alkohol. Beim Erkalten scheidet sich das HJ-Salz in derben gelblichen Krystallen aus. Dieselben werden stark abgepreßt. Nach wiederholtem Umkrystallisiren erhielt ich blendend weiße, stark lichtbrechende Krystalle.

1) Ber. 1874, 1498.

Eig.: Das jodwasserstoffsaure Hygrin ist sehr leicht löslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol, unlöslich in Äther, Benzol, Chloroform. Man kann es aus Wasser nicht umkrystallisiren, auch nicht durch abs. Alkohol aus einer wässrigen Lösung fällen, wohl aber mittelst Alkohol und Äther. Hierbei fällt es erst milchig trübe, scheidet sich aber beim Schütteln, besser bei längerem Stehen in seidenglänzenden Krystallnadeln aus; dieselben sind nicht hygroskopisch und schmelzen bei 106 ° ohne Zersetzung.

Zur Analyse wurde das Salz aus Alkohol umkrystallisirt und über CaO, $CaCl_2$ getrocknet.

I 0,22755 gr Substanz gaben 0,30265 gr CO_2, 0,11995 gr H_2O.

II 0,22235 gr Substanz gaben 0,3035 gr CO_2, 0,1214 gr H_2O.

III 0,2888 gr Substanz gaben 0,3920 gr CO_2, 0,1690 gr H_2O.

IV 0,1190 gr Substanz gaben 0,1051 gr AgJ.

V 0,1505 „ „ „ 0,1324 gr AgJ.

VI 0,2762 „ „ „ bei 20 ° 774,6 mm ba, 13,6 ccm N.

VII 0,2360 gr Substanz gaben bei 20 ° 777 mm ba, 10,4 ccm N.

	Gefunden							Berechnet für
	I	II	III	IV	V	VI	VII	$C_8H_{15}NOHJ$
C	36,39	37,18	37,01	—	—	—	—	35,69 %
H	5,86	6,07	6,46	—	—	—	—	5,95 %
J	—	—	—	47,71	47,54	—	—	47,21 %
N	—	—	—	—	—	5,77	5,11	5,21 %

I, IV, VI von derselben Darstellung, reinstes Produkt.

Bromwasserstoffsaures Hygrin I
$C_8H_{15}NOHBr$.

Zu einem Gemisch von $1^1/_2$ gr rotem Phosphor mit nicht zu wenig feuchtem Sand ließ man nach und nach 20 gr Brom tropfen. Die sich bildende Bromwasserstoffsäure wurde durch ein mit Eiswasser gekühltes, auf Glassplitter verteilten roten Phosphor enthaltendes U-Rohr geleitet und über Chlorcalcium getrocknet. Man leitet, wie bei den anderen Halogensäuren oben beschrieben, in die ätherische Hygrinlösung.

In seinen Eigenschaften steht das bromwasserstoffsaure Hygrin I zwischen dem entsprechenden salzsauren und jodwasserstoffsauren Salz. Es ist zerfließlich, läßt sich aus Alkohol schwer umkrystallisiren, besser durch Äther aus alkoholischer Lösung fällen.

Es bildet schöne, große, durchsichtige Krystalle, welche sich am Lichte unter Bräunung zersetzen. Von einer Analyse wurde wegen der großen Zerfließlichkeit abgesehen.

Es wurden folgende Salze des Hygrin I weiterhin dargestellt:

Das **schwefelsaure Hygrin I** $(C_8H_{15}NO)_2H_2SO_4$ bildet ein weißes, in Wasser leicht lösliches Krystallmehl.

Das **pikrinsaure Hygrin I** $C_8H_{15}NOC_6H_2(NO_2)_3OH$ krystallisirt in gelben Nadeln, ist bereits von Liebermann beschrieben und analysirt worden.

Das **salpetersaure Hygrin I** war nicht darstellbar, man erhielt nur ein nicht krystallisirendes Öl.

Schön krystallisirte dagegen das in Wasser unlösliche schwarze Perjodid, während das Perbromid nur ein Öl lieferte.

Ein Gold- oder Platindoppelsalz waren nicht zu erhalten; auch die Reagentien auf Alkaloïde wie Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Jodwismuth in Jodkalium etc. gaben keine entsprechenden Reaktionen.

Jodwasserstoffsaures Hygrin II

$C_{14}H_{24}N_2O\,2HJ$.

Da das Chlorhydrat, Golddoppelsalz, Pikrat schon von Liebermann dargestellt und analysirt waren, wurden zunächst noch das jod- und bromwasserstoffsaure Hygrin II dargestellt.

In eine sehr verdünnte ätherische Lösung wurde trockne Jodwasserstoffsäure eingeleitet. Das Jodat scheidet sich sofort in massigen Flocken aus, unter geringer harziger Nebenbildung. Nach der Sättigung operirt man zunächst wie oben und übergießt dann mit sehr wenig absolutem Alkohol. Durch Digeriren löst man die Salze der niedrigsiedenden Homologen. In dem Maße, wie sich der Alkohol dunkler färbt, wird die schwer lösliche Hauptmasse heller. Nach doppeltem Auskochen geht man an die Lösung des ziemlich weißen Rückstandes.

Ein Teil desselben löst sich noch verhältnismäßig leicht, während sich bald ein in absol. Alkohol sehr schwer löslicher Rückstand bildet. Man sucht beide sehr ähnliche Produkte möglichst zu trennen.

Dieses scheint durch Umkrystallisiren nicht erreichbar. Ging ich auch von den Bedingungen aus: Teil α ist löslich in abs. Alkohol und sehr löslich in verdünntem, Teil β ist schwer löslich in abs. und löslich in verdünntem, so

konnte ich auch, nach wiederholten Operationen, für das jodwasserstoffsaure Salz nicht zu Analysenresultaten gelangen, welche scharf mit der von Liebermann angegebenen Formel übereinstimmten. Ich habe versucht, ihnen eine andere Formel anzupassen, kam aber bald zu dem Schluß, daß keine besser sei als die bereits aufgestellte. Die Abweichungen scheinen von der Unmöglichkeit herzurühren, ein reines Jodhydrat zu erhalten, um so mehr, als die Analyse des Bromhydrats gute Resultate gab.

Eig.: Das jodwasserstoffsaure Hygrin II krystallisirt aus Alkohol in sehr feinen weißen Nädelchen, welche bei 215 ° unter Zersetzung schmelzen. Zur Analyse wurde es bei 90 ° und über $CaO, CaCl_2$ getrocknet:

I 0,1981 gr Substanz gaben 0,2415 gr CO_2; 0,1069 gr H_2O.
II 0,3570 gr Substanz gaben 0,4347 gr CO_2: 0,1718 gr H_2O.
III 0,2048 gr Substanz gaben 0,2490 gr CO_2: 0,0990 gr H_2O.
IV 0,1248 gr Substanz gaben 0,1208 gr Ag J.
V 0,2798 „ „ „ 0,2734 „ „
VI 0,1536 „ „ „ 0,1492 „ „
VII 0,3490 gr Substanz gaben bei 20 ° 752 mm ba, 19,6 ccm N.
VIII 0,2780 gr Substanz gaben bei 19 ° 752 mm ba, 15,1 ccm N.

	Gefunden							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
C	33,25	33,21	33,15	—	—	—	—	—
H	5,98	5,34	5,37	—	—	—	—	—
J	—	—	—	52,32	52,79	52,48	—	—
N	—	—	—	—	—	—	6,40	6,20

Berechnet für $C_{14}H_{24}N_2O\,2HJ$

C	34,14 %
H	5,28 %
J	51,62 %
N	5,69 %

Die Substanzen rührten teilweise von verschiedenen Darstellungen her.

Bromwasserstoffsaures Hygrin II

$C_{14}H_{24}N_2O\,2HBr$.

Dasselbe wird erhalten wie das entsprechende Salz des Hygrin I. Es fällt in dichten Flocken zu Boden und kann aus abs. Alkohol umkrystallisirt werden. Es bildet ein schneeweißes Krystallmehl, schmilzt unter Zersetzung, ist sehr löslich in Wasser und Alkohol.

Die Analyse ergab:

I 0,2989 gr Substanz gaben 0,2862 gr AgBr.

II 0,2160 gr Substanz gaben bei 22° 769 mm ba, 23,0 ccm N.

	Gefunden		Berechnet für
	I	II	$C_{14}H_{24}N_2O\,2HBr$
Br	40,74	—	40,20 %
N	—	6,93	7,03 %

Konstitution des Hygrins.

Nach den angeführten Resultaten war es wichtig, die Konstitution des Hygrins näher festzustellen. Bei der Untersuchung der Frage, ob das vorliegende Alkaloïd ein Derivat des Pyridins sei, erschien als geeignetes Verfahren die Behandlung mit Oxydationsmitteln.

Bekanntlich liefern die als Pyridinderivate erkannten Alkaloïde durch Behandlung mit Kaliumpermanganat Pyridin-

carbonsäuren. Es giebt verschiedene Methoden, nach denen die Oxydation ausgeführt wird. Da unsere Base manche Ähnlichkeit mit dem Nikotin zeigt, wurde die von R. Laiblin[1]) angegebene Methode mit geringen Veränderungen angewendet.

Man bringt in einen geräumigen Glaskolben eine Lösung von 5 gr Hygrin I in 100 gr destill. Wasser und setzt in kurzen Zwischenräumen eine Oxydationsflüssigkeit zu, welche man erhalten hat durch Auflösen von 60 gr Kaliumpermanganat in 2000 gr Wasser.

Die Entfärbung tritt zunächst mit großer Leichtigkeit ein, unter merklicher Erwärmung der Lösung. Später bringt man das Gefäß auf ein Wasserbad. Die Umwandlung ist beendet, wenn nach stundenlangem Kochen die Färbung nicht mehr verschwindet.

Es wurden gebraucht für 1 gr Hygrin in der Kälte 7—8 gr Permanganat, in der Wärme 12—14 gr. Es entwickelten sich Gase, unter denen Ammoniak und Kohlensäure nachgewiesen werden konnten.

Man filtrirt durch ein leinenes Filter vom Mangandioxydbrei ab und wäscht mit heißem Wasser aus. Das Filtrat hatte stets einen mehr oder minder schwachen Stich ins Gelbliche. Man neutralisirt sorgfältig mit Schwefelsäure und dampft schnell ein.

Die zurückbleibende gelbliche Salzmasse wird längere Zeit bei 100° getrocknet und wiederholt mit abs. Alkohol behandelt. Die alkoholische Lösung hinterließ nach Trennung vom schwefels. Kalium beim Eindampfen einen dicklichen, braunen Rückstand, welcher in Wasser vollständig löslich war und neutral reagirte. Er enthielt Oxalsäure, welche ausgeäthert und nachgewiesen werden konnte. Leider war es unmöglich, irgend einen Aufschluß über die Natur des Produktes zu erhalten. Von Salzen erhielt man sehr schwer ein krystallisirendes Kupfersalz, welches aber nach dem Zersetzen mit Schwefelwasserstoff keine krystallisirende Säure gab.

1) Ann. 196, 135.

Ein Teil des Produktes wurde über Kalk destillirt. Es trat deutlich Pyridingeruch auf; aber ein Pyridinnachweis in Form einer bekannten Verbindung gelang nicht.

Diese Untersuchungen wurden wiederholt angestellt, aber andere Resultate konnten wegen der geringen Ausbeuten nicht erhalten werden.

Als anderes Oxydationsmittel wurde Salpetersäure angewandt.

2 gr Hygrin wurden in Eisessig gelöst mit 15 gr conc. HNO_3 versetzt. Es entstand eine sehr heftige Reaktion und starke Entwicklung roter Dämpfe. Nach dem Erkalten wurde mit Kalilauge übersättigt und die vermutete Base mit Wasserdampf übergetrieben. Das wässrige Destillat wurde wiederholt mit Äther ausgeschüttelt und die ätherische Lösung mit HCl-Gas neutralisirt. Der Äther wurde verdampft, der Rückstand mit wenig Wasser aufgenommen und mit $PtCl_4$ versetzt. Der schöne gelbe Niederschlag war in kochendem Wasser teilweise löslich, unter Hinterlassung eines dunkelgelben Rückstandes. Letzterer schmolz unter Zersetzung bei etwa 200 °. Wegen der äußerst geringen Ausbeuten konnten auch diese Versuche zu keinem Resultat führen.

Da auch die folgenden Untersuchungen nicht die erwarteten Resultate hatten, will ich dieselben nur in aller Kürze anführen.

Eine Versuchsreihe sollte die Klasse der Base, ob primäre, sekundäre oder tertiäre entscheiden.

Es konnte keine Reaktion auf primäre Aminbasen beobachtet werden. Auch salpetrige Säure gab nichts Brauchbares.

Man erhielt keine Senfölreaktion.

Viele Untersuchungen wurden mit Säureanhydriden, Säurechloriden und Jodmethyl angestellt.

Ich brachte Hygrin zusammen mit Oxalsäureester, Benzoilchlorid, Acetylchlorid, γ Truxillsäurechlorid und Chlorkohlensäure-Aethylester. Ich erhielt stets nur Schmieren und höchstens etwas HCl-Hygrin.

Der Chlorkohlensäure-Aethylester wurde in allen möglichen Bedingungen in Bezug auf Temperatur und Lösungsmittel mit dem Hygrin in Reaktion gebracht. Dieselbe war immer sehr heftig, aber als faßbares Produkt erhielt ich kein Urethanderivat, sondern nur salzsaures Hygrin.

Zur Darstellung des Jodmethylats wurde Hygrin I unter anderem in methylalkoholischer Lösung mit einem Überschuß von Jodmethyl in einem geschlossenen Rohr auf etwa 100 ° erhitzt. Nach dem Verdampfen des Alkohols blieb ein öliger Rückstand, aus dem erst nach Monaten etwas herauskrystallisirte.

Das Jodmethylat der hochsiedenden Base war leichter darstellbar und ist bereits von Liebermann beschrieben und analysirt worden. Es wurde mit feuchtem Silberoxyd verseift. Man erhielt eine Base mit wenig zerfließlichem HCl-Salz und schönem Platindoppelsalz. Durch kochende Kalilauge wurde sie zersetzt unter Entwicklung deutlichen Geruchs nach Trimethylamin.

Ebenso verhielt sich das Jodmethylat von Hygrin I, welches schließlich in schönen durchsichtigen Krystallen erhalten wurde, aber wegen der sehr geringen Ausbeute nicht gereinigt und analysirt werden konnte.

Meine Gesundheit zwang mich die überaus anstrengenden Arbeiten mit dem Hygrin abzubrechen.

Die experimentellen Untersuchungen habe ich im organischen Laboratorium der Königl. techn. Hochschule während des Studienjahres 1889 ausgeführt. Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. C. Liebermann für die mir freundlichst bei dieser Arbeit gewährte Unterstützung meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Über Thiohydantoïne.

Ein Beitrag zur Kenntnis echter Abkömmlinge des Sulfoharnstoffs.

Einleitung.

Man bezeichnet allgemein mit dem Namen „Ureïde“ diejenigen Derivate des Harnstoffs, welche sich beim Ersatz der Amidwasserstoffatome durch Säureradikale von demselben ableiten.

Der einfachste Vertreter dieser Körperklasse ist der

Acetylharnstoff, $CO\begin{cases} NH_2 . CH_3 \\ NH - CO \end{cases}$

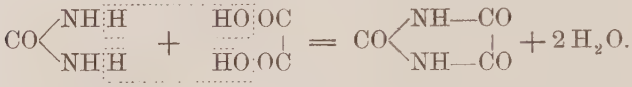
Derselbe bildet sich synthetisch durch Einwirkung von Acetylchlorid auf Harnstoff.

Auch zweiwertig-einbasische und zweibasische Säuren können solche Ureïde bilden. Es müssen hier aber verschiedene Verbindungen entstehen, je nachdem, bei dem Austausch, zwei Moleküle oder ein Molekül Wasser abgespalten wird. Nur in letzterem Falle bleibt dem Komplex eine Carboxylgruppe erhalten, und man nennt diese Verbindungen zum Unterschiede von den eigentlichen „Ureïden“ die „Ureïd-“ oder „Ursäuren“.

Der einfachste Vertreter der von zweibasischen Säuren derivirenden Ureïde ist die

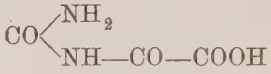
Parabansäure, $CO\begin{cases} NH - CO \\ NH - CO \end{cases}$

Dieselbe entsteht synthetisch aus Harnstoff und Oxalsäure bei Gegenwart von Phosphoroxychlorid



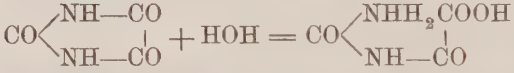
Ihre Konstitution — schon Liebig und Wöhler bezeichneten sie als Oxalylharnstoff — folgt sowohl aus dieser Darstellung, wie aus ihrem sonstigen Verhalten. Sie ist eine zweibasische Säure, deren Wasserstoffe, weil die Imidgruppe doppelt an Carbonyl gebunden ist, durch Metalle und Radikale ersetzt werden können. Ihre Salze sind aber wenig beständig und gehen leicht durch Wasseraufnahme in die Salze der dem Ureïd entsprechenden Ursäure der

Oxalursäure, d. i. **Oxaluraminsäure,**



über.

Die Umbildung entspricht folgender Gleichung



Durch Behandlung mit wasserentziehenden Mitteln, z. B. Phosphoroxychlorid geht die Oxalursäure leicht wieder in Parabansäure über. Beim Kochen mit Alkalien zerfällt sie in Harnstoff und Oxalsäure.

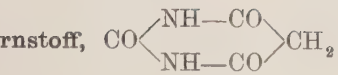
Als weitere Vertreter dieser Körpergruppe leiten sich ab von der

Malonsäure die **Barbitursäure,** $C_4H_4N_2O_3$

Tartronsäure die **Dialursäure,** $C_4H_4N_2O_4$

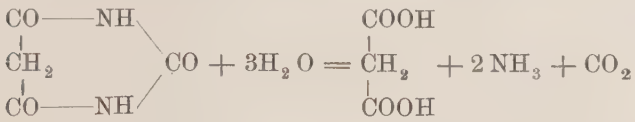
Mesoxalsäure das **Alloxan,** $C_4H_2N_2O_4$ und

die **Alloxansäure,** $C_4H_4N_2O_5$

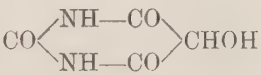
Malonylharnstoff, 

d. i. Barbitursäure.

Ihre Konstitution wurde von Baeyer[1]) zuerst festgestellt, indem dieser sie durch Kochen mit Kalilauge in Malonsäure, Kohlensäure und Ammoniak zerlegte



Später wurde sie dieser Reaktion gemäß durch Erhitzen gleicher Gewichtsteile Malonsäure, Harnstoff und Phosphoroxychlorid auf 100° von Grimaux[2]) synthetisch aufgebaut. Sie ist eine ausgesprochene, zweibasische Säure, deren Methylenwasserstoffe, wie bei der Malonsäure, vielfach substituirt werden können.

Tartronylharnstoff, 

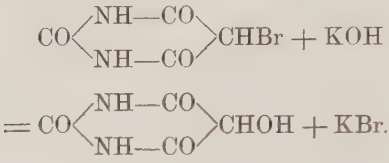
d. i. Dialursäure.

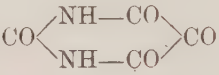
Entsteht aus Mesoxalylharnstoff, d. i. Alloxan, durch Reduktion mit Zink und Salzsäure; ferner nach Baeyer[3]) aus Alloxantin mit Natriumamalgam. Letzterer erhielt es auch aus Harnsäure $C_5H_5N_4O_3$, indem er dieselbe nach der Schlieper'schen Methode[4]) in Alloxan überführte und dieses mit Zink und Salzsäure reduzirte.

Die Konstitution der Dialursäure als das Ureïd der

1) Annalen 130, 136.
2) Bulletin de la société chimique B. 31, 146.
3) Annalen 127, 12.
4) daselbst 55, 253.

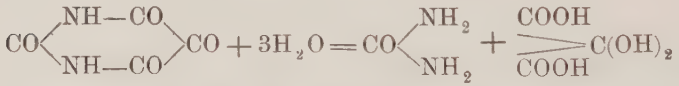
Tartronsäure folgt aus ihrer von Baeyer[1]) entdeckten Entstehung aus Brombarbitursäure.



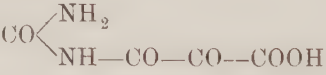
Mesoxalylharnstoff, 

d. i. Alloxan.

Bildet sich bei der gemäßigten Oxydation der Harnsäure. Es zerfällt beim Erhitzen mit Salpetersäure in Kohlensäure und Parabansäure, und wird durch Reduktion in Alloxantin $C_8H_4N_4O_7$ und dann in Dialursäure $C_4H_4N_2O_4$ übergeführt. Es erweist sich als das Ureïd der Mesoxalsäure beim Kochen mit Alkalien, wodurch es glatt in Mesoxalsäure und Harnstoff zerfällt.



Bringt man zu einer wässrigen Lösung des Alloxans Barytwasser, so nimmt es ein Molekül Wasser auf, und es fällt das Bariumsalz der

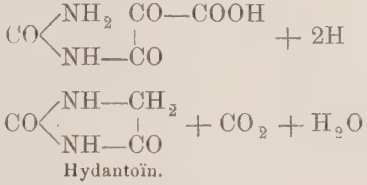
Alloxansäure, 

aus.

Dieselbe ist eine starke zweibasische Säure, indem der Wasserstoff sowohl der Carboxyl- als auch der Imidgruppe durch Metall ersetzbar ist.

1) Annalen 130, 70.

Wie das Alloxan liefert sie bei der Oxydation Parabansäure, kann aber durch Reduktion mit Jodwasserstoffsäure in Hydantoïn übergeführt werden.



Hydantoïn.

Harnsäure, $C_5H_4N_4O_3$

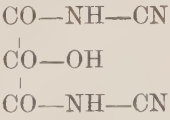
Mit Recht betrachtet man die von Wöhler gemachte Entdeckung der Synthese des Harnstoffs als eine der epochemachendsten der modernen Chemie. Ihr folgten die umfassendsten Forschungen über die Konstitution anderer rein organischer Körper, und unter diesen lieferte auch die Strukturformel der Harnsäure lange den Gegenstand eingehendster Betrachtungen.

Die mannigfaltigsten Theorien wurden aufgestellt, es seien hier nur kurz die erwähnenswertesten angeführt. So gab Baeyer[1]) der Harnsäure die Formel eines

Tartroncyanamid, $N_2C_4O_3H_3(NCyH)$

und Kolbe[2]) die eines

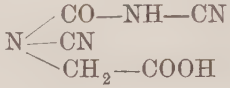
Oxymalonylcyamid, d. h.



1) Annalen 127, 235.

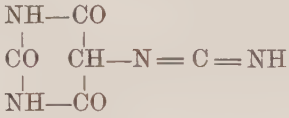
2) Journal f. pract. Chemie. [2] 1, 134.

Hüfner[1]) glaubte, auf die Einwirkung des unterbromigsauren Natrons gestützt, diese Formel in

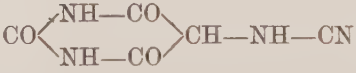


ändern zu müssen.

Erlenmeyer[2]) gab zuerst die Strukturformel:

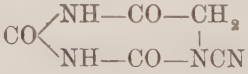


Diese oder die Formel Mulders[3])

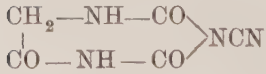
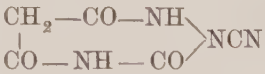


ist jedoch von letzterem als die Formel einer Verbindung charakterisirt worden, welche er Isoharnsäure nannte.

Mulder[4]) giebt nun als mögliche Formel

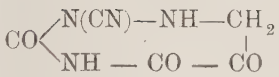


Strecker[5]) gab anfangs die Formel

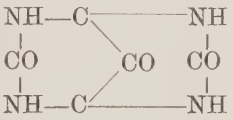
 oder 

1) l. c. [2] 3, 23.
2) Zeitschrift f. Chemie, 1869, 176.
3) Berichte d. d. chem. Ges., VI, 1233.
4) daselbst VI, 1237.
5) Zeitschrift f. Chemie, XI, 364.

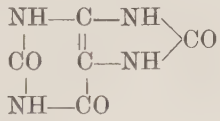
aber später [1])



Aber alle diese Hypothesen waren unzulänglich für die Erklärung so vieler Umsetzungen der Harnsäure. Zuletzt gewannen zwei verschiedene Annahmen immer mehr Boden, da dieselben alle bisher an der Harnsäure gemachten Beobachtungen gut erklärten. Die von Fittig [2]. gemachte Annahme findet in der Formel



die andere, in der von Medicus [3]) vorgeschlagenen



ihren Ausdruck.

Als jedoch Fischer [4]) durch direkte Methylirung je nach den Bedingungen zwei verschiedene Monomethylverbindungen erhielt, wurde die bisher bevorzugte Fittigsche Harnsäureformel unhaltbar, und es blieb als einzig zutreffender Ausdruck die von Medicus aufgestellte Formel übrig.

Die Harnsäure ist also als ein Diureïd eines Carbonidkernes und zwar der Trioxyacrylsäure aufzufassen.

---

1) Lehrbuch d. org. Ch., 1867, 800.
2) Berichte XI, 1792.
3) Annalen 175, 243.
4) Berichte XVII, 1776.

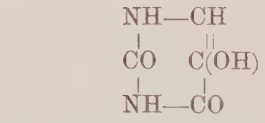
Dieses analytisch gewonnene Resultat wurde neuerdings durch die Synthese bestätigt:

Zunächst konnte auch der künstliche Aufbau keine ausschlaggebenden Winke in der Frage nach der Konstitution der Harnsäure geben.

Horbaczewsky[1]) hatte Harnsäure durch Erhitzen von Glycocoll mit Harnstoff auf 200—230° erhalten. Ferner bekam er sie durch Erhitzen von Trichlormilchsäureamid mit Harnstoff[2]); aber da er stets nur sehr geringe Ausbeuten erhielt, mußte Horbaczewsky den Beweis der Identität seiner Harnsäure mit der natürlichen auf die Analyse, Beobachtung der Krystallform und einiger nicht vollständig specifischer Reaktionen beschränken.

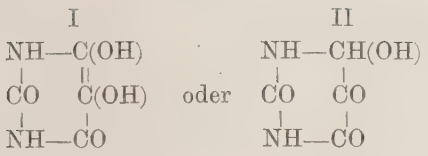
Dagegen gelangten Behrend und Roosen[3]) zu einer Synthese, welche die Harnsäure durch glatte Reaktionen in hinreichender Menge gewinnen ließ.

Sie gingen aus von der von Behrend[4]) früher erhaltenen Isobarbitursäure, deren Konstitution sie zunächst als das Ureïd der α-β-Dioxyacrylsäure feststellten und so formulirten:

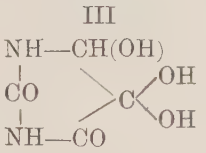


Durch Oxydation mit Bromwasser entsteht hieraus eine um 1 Atom Sauerstoff reichere, der Dialursäure isomere Verbindung, welche sie Isodialursäure nannten, und deren beiden möglichen Formeln folgenden Schemen entsprechen:

1) Berichte XV, 2678.
2) Monatshefte f. Ch., 1887, 201.
3) Annalen 251, 236.
4) Annalen 229, 39.



Aber da die Isodialursäure leicht und glatt mit Hydroxylamin reagirt, so wird ihr die Formel II, resp. die folgende zuerkannt:

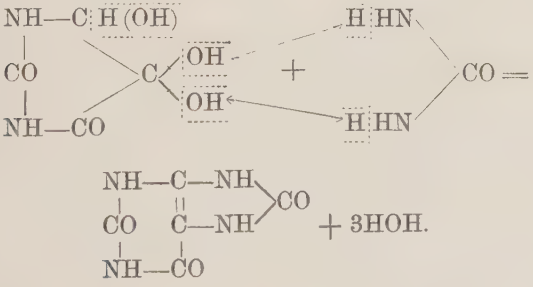


wobei ein bei 140° entweichendes Molekül Wasser als Konstitutionswasser angesehen ist.

Die Isodialursäure stellt das letzte Zwischenprodukt bei der Synthese der Harnsäure dar. Durch Kondensation mit Harnstoff wird sie leicht in letztere übergeführt

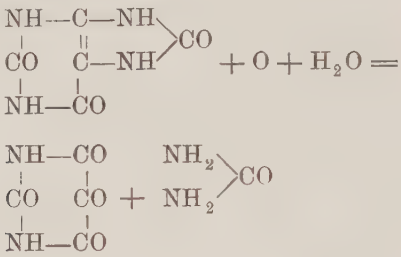
$$(C_4H_4N_2O_4 + H_2O) + CON_2H_4 = C_5H_4N_2O_3 + 3\,H_2O$$

und wird hierdurch gleichzeitig die von Medicus aufgestellte Formel bestätigt:



Die Harnsäure ist eine schwache zweibasische Säure; ihre 4 Imidwasserstoffe können durch Methyl ersetzt werden.

Durch gemäßigte Oxydation zerfällt sie in Mesoxalylharnstoff und Harnstoff.



Die sämtlichen bisher angeführten Harnstoffderivate sind die hauptsächlichsten Vertreter einer Gruppe, welche den gemeinschaftlichen Namen der Harnsäuregruppe führt. Sie leiten sich alle von Dicarbonsäuren ab, besonders von den Säuren der Oxalsäurereihe.

Es giebt nun aber noch eine Reihe von Körpern, welche sich aus den Kondensationen der sog. Alkoholsäuren (der zweiwertig einbasischen Zwischenprodukte bei der Bildung der zweibasischen Säuren aus den zweiwertigen Alkoholen) mit Harnstoff ableiten.

Die erste Alkoholsäure ist die

Glycolsäure $CH_2(OH)COOH$,

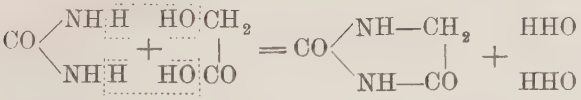
dieselbe ist zugleich der einfachste Repräsentant einer Körperklasse, welche man auch vielfach als die der Oxyfettsäuren bezeichnet. Sie kann von den Fettsäuren durch Austausch eines Wasserstoffatoms gegen Hydroxyl in analoger Weise wie die Alkohole von den Kohlenwasserstoffen abgeleitet werden.

$CH_3—COOH$	$CH_2OH—COOH$
Essigsäure.	Oxy-essigsäure d. i. Glycolsäure.

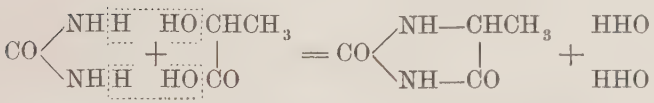
Es steht nun von vornherein zu erwarten, daß die beiden Hydroxylgruppen dieser Säure, genau so wie bei den Dicarbonsäuren, mit je einem Amidwasserstoff des Harnstoffs in Reaktion treten können, und auf diese Weise ersteren analoge Derivate liefern. In der That erhält man dieselben, und man faßt letztere unter dem allgemeinen Namen

Hydantoïne

zusammen. Dieselben bilden sich also in folgenden Reaktionen:



Oxyessigs. (Glycolsäure). Hydantoïn (Glycolylharnstoff).

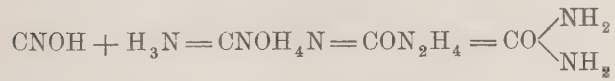


Milchsäure. Lactylharnstoff.

Bei dem Interesse, das alle Harnstoffderivate beanspruchen, bemühte man sich, andere Synthesen dieser Hydantoïne zu finden.

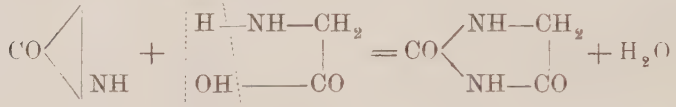
Zurückgreifend auf die geschichtlich bedeutende erste Synthese des Harnstoffs gelangte man zu einer Darstellungsmethode, welche durch geringe Modulation der Quell einer ungezählten Anzahl interessantester Verbindungen wurde.

Entsprechend der einfachen Beziehung



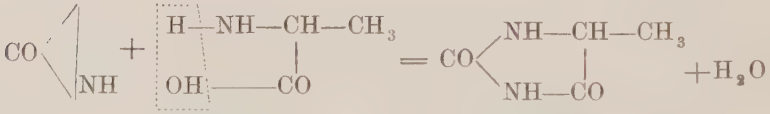
kann man, ausgehend von den Derivaten sowohl der Cyansäure bezw. der tautomeren Isocyansäure, als auch des

Ammoniaks zu den erwähnten Hydantoïnen und den weitgehendsten Abkömmlingen derselben gelangen. Wenn wir einfach den Wasserstoff des Ammoniaks durch ein Säureradikal ersetzen und die erhaltene Amidosäure auf die Isocyansäure einwirken lassen, so finden Reaktionen statt, welche nicht allein der letzten Gleichung entsprechen, sondern auch in engster Beziehung zu den oben angeführten stehen. Wir haben dann.



Isocyansäure + Amidoessigs. (Glycocoll). = Hydantoïn + aq. (Glycolylharnstoff).

ferner



Alanin. Lactylharnstoff.

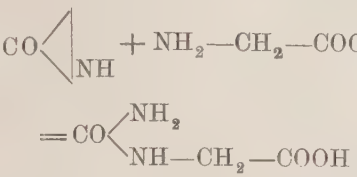
Glycolylharnstoff, $C_3O_2N_2H_4$

als Ursäure einfach „Hydantoïnsäure“, als Ureïd „Hydantoïn“ genannt, entsteht synthetisch beim Erhitzen von Glycocoll und Harnstoff

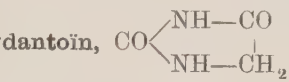
$$NH_2 - CH_2 - COOH + CO(NH_2)_2$$

$$= CO\begin{cases} NH_2 \\ NH - CH_2 - COOH \end{cases} + NH_3$$

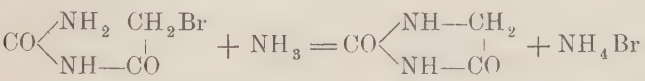
ferner nach Heintz[1]) durch direkte Vereinigung von Glycocoll und Isocyansäure.



Durch Abgabe eines Moleküls Wasser geht die Hydantoïnsäure leicht über in das innere Anhydrid, das

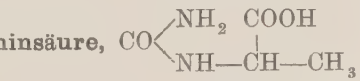
Hydantoïn, 

Dasselbe entsteht auch direkt, nach Baeyer[2]), aus Bromacetylharnstoff durch Erhitzen mit alkoholischem Ammoniak

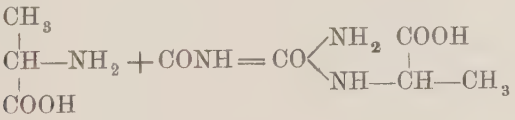


Diese Bildungsweise hob gleichzeitig alle Zweifel über die Konstitution dieses Ureïds. Dasselbe geht durch Wasseraufnahme leicht in die besprochene Ursäure über.

Das nächste Homologe der Hydantoïnsäure ist die

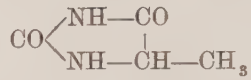
Lacturaminsäure, 

Dieselbe entsteht ganz analog nach Urech[3]) aus Alanin und Isocyansäure.



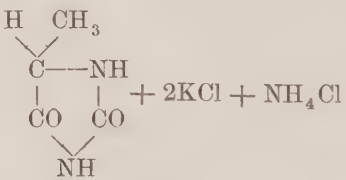
1) Annalen 135, 65. (Wislicenus, l. c. 165, 102.)
2) Annalen 129, 158.
3) Annalen 165, 100.

Beim Erhitzen spaltet sie Wasser ab, und geht über in den sogenannten

Lactylharnstoff, 

Heintz[1]) erhielt bei der Darstellung des Alanins aus Aldehydammoniak und Cyankali einen Körper als Nebenprodukt, welchen er mit dem von Urech (l. c.) erhaltenen Lactylharnstoff identifizirte. Er erkannte, daß die Bildung desselben bedingt ist von der Anwesenheit cyansauren Kalis im käuflichen Cyankalium, und er erhielt bedeutende Mengen desselben, als er Lösungen äquivalenter Mengen Cyankali, Kaliumcyanat und Aldehydammoniak aufeinander einwirken ließ. Die Analogie mit dem von Urech[2]) beschriebenen Acetonylharnstoff lag auf der Hand, und Urech[3]) erklärte die Einwirkung durch folgende Gleichung:

Aldehydammoniak,



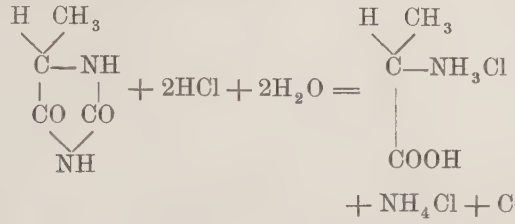
Lactylharnstoff.

Zuerst entsteht Alanin, welches sich mit der Isocyansäure in statu nascendi umsetzt.

Der Lactylharnstoff läßt sich durch Salzsäure wieder

1) Annalen 169, 125.
2) Annalen 164, 266.
3) Berichte VI, 1116.

in seine Componenten zerlegen, es entstehen Kohlensäure, Chlorammon und salzsaures Alanin.

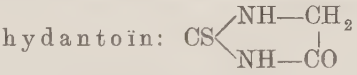


Aus diesem Entstehungs- und Spaltungsvorgang erscheint der Lactylharnstoff genau charakterisirt; die letzten Zweifel schwinden aber durch sein den echten Harnstoffen ganz analoges Verhalten.

Schwefelhaltige Abkömmlinge des Harnstoffs.

Die Forschungen über die eigentlichen Harnstoffderivate waren schon zu vielen schönen Resultaten gelangt, als man anfing, eingehendere Versuche über analoge Derivate des Sulfoharnstoffs zu machen.

Uns interessirt nun zunächst die Existenzfrage eines Analogons des Glycolylharnstoffs, des sogenannten



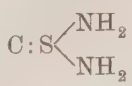
Dasselbe müßte ein Derivat des

sein.

Es ist nun eine bekannte Thatsache, daß der Sulfoharnstoff in zwei tautomeren Formen auftritt, welche beide Derivate liefern können. Diese Derivate sind aber isomer

und es ist oft schwer zu entscheiden, von welcher Form sie abzuleiten sind. Wir haben die beiden Grundformen:

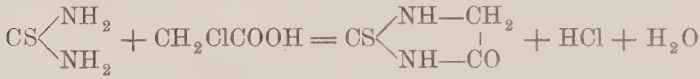
I



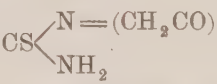
II

Form I, der sog. Sulfharnstoff, entspricht also vollkommen dem Carbamid, während II, der Isothioharnstoff, als eine Imidocarbaminthiosäure aufzufassen ist. In dieser Unterscheidung liegt nun besonders der Grund der Schwierigkeiten, welche, wie wir gleich sehen werden, die Darstellung wahrer Sulfhydantoïne verursachte.

Maly[1]) stellte zuerst einen Körper dar, welchen er Sulfhydantoïn nannte und den er erhielt durch Einwirkung von Sulfoharnstoff auf Monochloressigsäure. Die Reaktion war scheinbar nach folgendem Schema verlaufen:



Da aber das neue Produkt einen sehr stark ausgeprägt basischen Charakter hatte, sah er sich veranlaßt, ihm folgende Form zu geben:

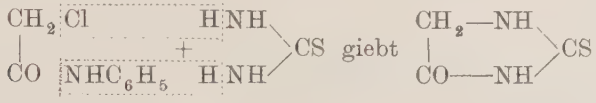


Er stellte auch die zugehörige Sulfhydantoinsaure, das scheinbare Analogon der Hydantoinsäure dar, und beschreibt sie als eine sehr schwache Säure mit großer Neigung, sich zu anhydrisiren.

Nachdem Volhard[3]), Neucki[4]) und Mulder[5])

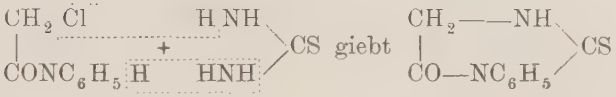
1) Annalen 168, 133.
2) Berichte X, 1853.
3) Annalen 166, 383. Journal f. prakt. Ch. 1874, 98.
4) Berichte VI, 599.
5) das. VIII, 1264.

dieselben Resultate erhalten hatten, stellte Paul Meyer[1]) zuerst entsprechende alkylirte Sulfhydantoïne dar. Er erhielt dieselben neben Sulfhydantoïn durch Einwirkung von Chloracetanilid bezw. -toluid auf Sulfoharnstoff und stellte folgende Gleichung für den Vorgang auf:



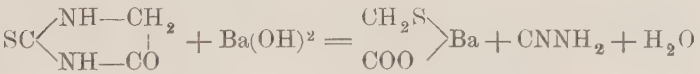
Sulfhydantoïn

und



Phenylsulfhydant.

Hiernach war aber die zuletzt von Maly aufgestellte Formel nicht mehr annehmbar, und als nun Andreasch[2]) eine vollständig unerwartete Einwirkung von Barythydrat auf diese scheinbaren Sulfhydantoïne beobachtete, entsprechend der Gleichung

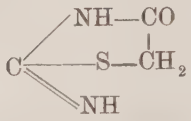


Thioglycols. Ba.

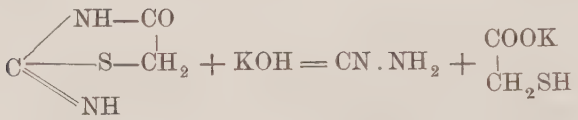
gelangten Liebermann und Lange[3]), unter gleichzeitiger Zugrundelegung eigner Beobachtungen zu der Überzeugung, daß die bisherige Formel der Sulfhydantoïne den Thatsachen nicht entspräche. Man ist vielmehr zu der Annahme gezwungen, daß der Schwefel einfach an zwei Kohlenstoffatome und nicht doppelt an eins gebunden ist. Das „Thiohydantoïn ist also kein Ana-

1) Berichte X, 1965.
2) das. XII, 1385.
3) das. XII, 1588.

logon des Hydantoïns", sondern ein Derivat der oben genannten Imidocarbaminthiosäure und nach der Formel

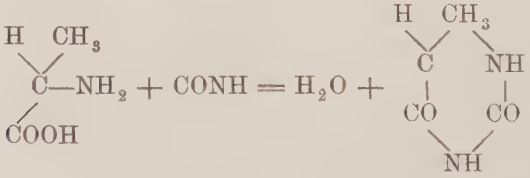


konstituirt. Nun erklärt sich auch leicht ihre Umsetzung mit Alkalien:



Thioglycols. Kalium.

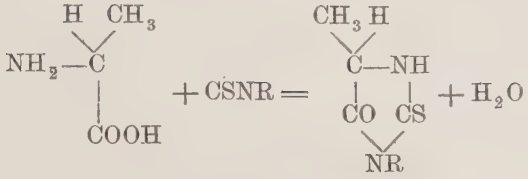
Um zu wahren Sulfhydantoïnen zu gelangen, mußte man ein anderes Verfahren einschlagen. Aschan[1]) bediente sich hierzu einer Reaktion, welche der oben beschriebenen Bildungsweise des Lactylharnstoffs völlig entsprach. Dieser war aus Alanin und Cyansäure entstanden, gemäß der Gleichung



Lactylharnstoff.

Läßt man statt Isocyansäure Senföle einwirken, so entstehen ganz entsprechend echte Sulfhydantoïne:

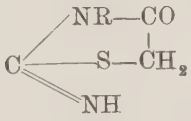
1) Berichte XVII, 420.



Die Analogie ist offenbar. Die so erhaltenen Sulfhydantoïne bilden auch der Lacturaminsäure entsprechende Säuren, und sind in ihrem ganzen Verhalten von Aschan als echte Sulfhydantoïne charakterisirt worden.

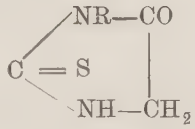
Die Unterschiede der beiden isomeren Hydantoïne, deren unechte Vertreter Aschan fälschlich Thiohydantoïne nennt, möge nochmals durch folgenden Vergleich hervortreten:

I



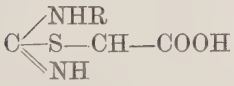
Thiohydantoïn.

II



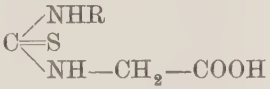
Sulfhydantoïn.

I



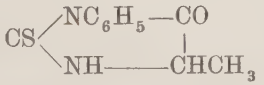
Thiohydantoïnsäure.

II



Sulfhydantoïnsäure.

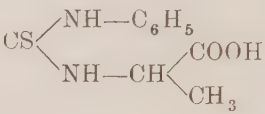
Aschan hat durch Einwirkung aromatischer Senföle auf Amidosäuren folgende Körper erhalten:

Phenyl-α-methylsulfhydantoïn, 

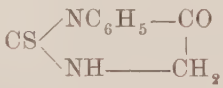
Dasselbe entsteht durch Zusammenschmelzen von Alanin

mit Phenylsenföl. Es bildet feine Prismen, welche sich in conc. Schwefelsäure lösen und durch Wasser unverändert aus der Lösung ausfallen. Mit Kalilauge in alkoholischer Lösung gekocht, entsteht das Kaliumsalz der

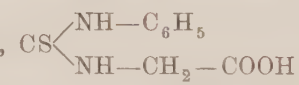
Phenyl-α-methylsulfhydantoïnsäure,



Die Säure selbst erhält man aus der Lösung ihrer Salze durch Zusatz einer Mineralsäure als gelbliches zähflüssiges Öl, welches aber nach kurzer Zeit unter Abspaltung von Wasser wieder in das Hydantoïn übergeht.

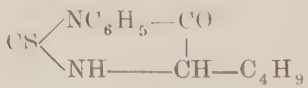
Phenylsulfhydantoïn, 

entsteht durch Zusammenschmelzen von Glycocoll mit Phenylsenföl. Wird es mit der äquivalenten Menge alkoholischen Kalis gekocht, so geht sie in das Kaliumsalz der

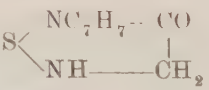
Phenylsulfhydantoïnsäure, 

über. Die freie Säure ist ein unbeständiges Öl, das binnen Kurzem in das Hydantoïn zurückverwandelt wird.

Aschan erhielt ferner ganz analog:

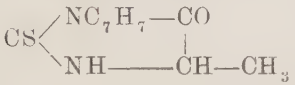
Phenyl-α-butylsulfhydantoïn, 

aus Leucin und Phenylsenföl.

p. Tolylsulfhydantoïn, 

aus Glycocoll und p-Tolylsenföl.

p-Tolyl-α-methylsulfhydantoïn,



aus Alanin und p-Tolylsenföl. Hieraus stellte er auch die entsprechende Säure dar, die

p-Tolyl-α-methylsulfhydantoïnsäure.

Dieselbe bildet eine farblose Flüssigkeit, welche schon nach 2—3 Stunden in ihr inneres Anhydrid zurückverwandelt ist.

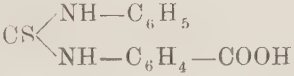
Aschan ließ nun noch Senföle auf aromatische Amidosäuren einwirken, und erhielt so aus

Phenylsenföl und m-Amidobenzoësäure,

einen Körper, welchen er

m-Phenyl-sulf-uramidobenzoësäure

nannte, von der Konstitution



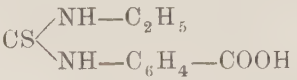
Dieselbe ist eine ziemlich starke Säure, welche mit Alkalien und alkalischen Erden in Wasser leicht lösliche Salze giebt.

Ebenso entsteht aus

Aethylsenföl und m-Amidobenzoësäure

die

m-Aethyl-sulf-uramidobenzoësäure,

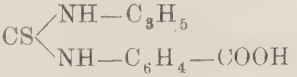


und aus

Allylsenföl und m-Amidobenzoësäure

die

m-Allyl-sulf-uramidobenzoësäure

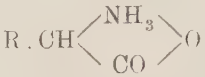


Nach Aschans Beobachtungen wirkten die Senföle der Fettreihe nicht in dieser Weise auf die Amidofettsäuren ein. Unter den verschiedensten Bedingungen erhielt er als Reaktionsprodukt stets nur ölige Produkte von widerlichem Geruch, welche nicht krystallisirten.

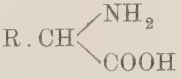
W. Markwald war der erste, welcher zu anderen abweichenden Resultaten gelangte, und derselbe hatte die Güte, mir dieselben privatim mitzuteilen, damit ich sie näher untersuchte. Der genannte Forscher hatte nämlich entdeckt, daß man ein dem Lactylharnstoff vollständig entsprechendes Sulfhydantoïn erhalten würde, wenn man eine alkoholisch-alkalische Alaninlösung mit Methylsenföl in Reaktion brächte, und will ich im experimentellen Teil den Fortgang und die Theorie dieser Untersuchungen erläutern.

Experimenteller Teil.

Die Erklärung für das Mißlingen der Versuche Aschans, Amidofettsäuren mit Senfölen der Fettreihe zu kondensiren, wird am einfachsten durch die Konstitution der freien Amidofettsäuren gegeben. Bekanntlich enthalten dieselben eine Carboxyl- und eine Amidogruppe, und sind zugleich als Säuren und Aminbasen auffaßbar. Jedoch verschiedene Eigenschaften, besonders der streng neutrale Charakter, und die Existenz anderer ähnlich zusammengesetzter Körper wie z. B. des Betaïns mit 5-wertigem Stickstoffatom, lassen es zweifellos erscheinen, daß die Amidofettsäuren als salzartige Verbindungen von der folgenden Konstitution aufzufassen sind:

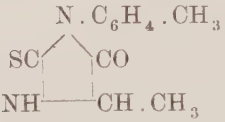


Es stand nun zu erwarten, daß in diesen Körpern durch die Einwirkung von Alkali die Amidogruppe unter Bildung von Salzen der Form



freigemacht würde, und daß dieselbe alsdann ganz analog den primären Aminen in Reaktion treten würde. Der Versuch hat diese Voraussetzung, soweit das Verhalten der Amidosäuren gegenüber den Senfölen in Betracht kommt, durchaus bestätigt.

p-Tolyl-α-methylthiohydantoïn,

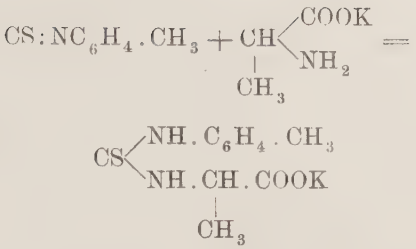


Um zunächst die Identität der nach Markwalds Methode darstellbaren Hydantoïne mit den von Aschan erhaltenen Produkten festzustellen, wurden p-Tolylsenföl und Alanin zur Einwirkung gebracht.

Zu diesem und allen folgenden Versuchen diente eine selbstbereitete 50%ige analytische Kalilauge, sowie ein teils nach der Strecker'schen Methode selbst dargestelltes, teils aus der chemischen Fabrik von C. F. A. Kahlbaum, Berlin bezogenes Alanin. Es wurden stets möglichst äquivalente Mengen der Agentien angewandt.

Zur Darstellung des Hydantoïns wurde eine Lösung von 1 Molekül (4 gr) Alanin in ein Molekül (7 gr) Kalilauge mit einer absol. alkoholischen Lösung von 1 Molekül (7 gr) p-Tolysenföl vermischt. Die Reaktion beginnt schon bei gewöhnlicher Temperatur unter Selbsterwärmung; erhitzt man nur kurze Zeit auf dem Wasserbade, so erstarrt die ganze Masse zu einem festen weißen Brei, indem das schwerlösliche Kaliumsalz der gebildeten Sulfhydantoïnsäure auskrystallisirt.

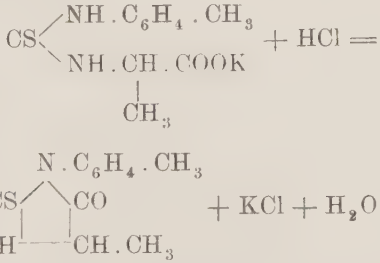
Die Reaktionsgleichung ist folgende:



Es war zweckmäßig, die ganze Operation in einer Glasschale vorzunehmen.

Das Reaktionsprodukt wird mit conc. Salzsäure übersättigt. Abgesehen von der Gasentwicklung, welche die durch die überschüssige Kalilauge gebundene Kohlensäure verursacht, beobachtet man hierbei stets einen unangenehmen Geruch, welcher durch Entwicklung von Schwefelwasserstoff bedingt scheint.

Das Freiwerden der p-Tolyl-α-methylsulfhydantoïnsäure ist kaum zu bemerken, man sieht nur wenige Augenblicke die Abscheidung hellgelber Öltropfen. Die ganze Masse geht vielmehr sehr bald aus dem Krystallbrei in einen körnig granulirten Zustand über, durch die Bildung des p-Tolyl-α-methylsulfhydantoïns. Die Reaktionsgleichung ist folgende:



Ein Überschuß von Salzsäure wird zweckmäßig durch Eindampfen verjagt. Man saugt und preßt den Rückstand gut ab und wäscht der Reihe nach mit verdünntem Alkohol, Wasser, Alkohol und schließlich mit Äther gut aus.

Es resultirt ein schönes, schneeweißes Produkt, welches zu den meisten Zwecken der Weiterverarbeitung direkt geeignet ist.

Zur Analyse wurde es aus heißem absoluten Alkohol oder aus Eisessig umkrystallisirt. Das so erhaltene Produkt zeigte sich in allen seinen Eigenschaften identisch mit dem von Aschan beschriebenen. Der Schmelzpunkt liegt bei 197° (uncor.). Es bildet sehr kleine weiße Nädelchen, ist unlöslich in Wasser und Lygroïn, löslich in fixen Alkalien, in heißem absol. Alkohol, Chloroform, Äther und Eisessig.

Die Analyse des bei 110° getrockneten Körpers ergab:

0,1905 gr Substanz lieferten 0,4182 gr CO_2 und 0,1010 gr H_2O.

Berechnet für $C_{11}H_{12}N_2OS$	Gefunden
C = 60,00	59,84 %
H = 5,45	5,89 %

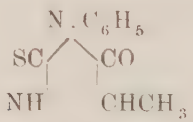
Eine Schwefelbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
S = 14,54	14,42 %

0,2160 gr Substanz gaben 0,2268 gr $BaSO_4$.

Die Verbrennung wurde wie alle folgenden im Sauerstoffstrom mit Bleichromat ausgeführt.

Phenyl-α-methylthiohydantoïn.



Dasselbe wurde in ganz analoger Weise dargestellt. Auch hier konnte nur die völlige Identität mit dem nach Aschans Methode erhaltenen Produkt festgestellt werden.

Es ist löslich in Alkohol, Äther, Benzol sowie in fixen Alkalien. Aus letzterer Lösung wird es durch Säuren wieder gefällt. Durch Kochen mit Bleioxyd und Wasser wird es völlig entschwefelt. Es krystallisirt in feinen, klaren Prismen, welche bei 184° (uncor.) schmelzen.

Die Analyse ergab:

0,2344 gr Substanz lieferten 0,4949 gr CO_2 und 0,1060 gr H_2O.

Berechnet für $C_{10}H_{10}N_2SO$	Gefunden
C = 58,25	57,88 %
H = 4,86	5,03 %

Eine Schwefelbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
S = 15,54	15,73 %

0,1893 gr Substanz lieferten 0,2183 gr $BaSO_4$.

Eine Stickstoffbestimmung ergab:

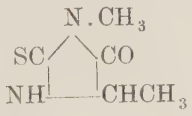
Berechnet	Gefunden
N = 13,59	14,00 %

0,3246 gr Substanz lieferten bei 17,1° und 747 mm ba, 39,10 ccm Stickstoff.

Nach diesen orientirenden und die Erwartungen bestätigenden Versuchen ging ich daran, Senföle der Fettreihe analog mit Alanin zu condensiren.

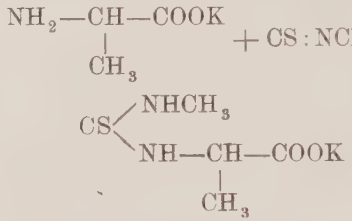
Zunächst versuchte ich die Darstellung des

Methyl-α-methythiohydantoïn.



Äquivalente Mengen Alanin und Kalilauge werden in einem kleinen Erlenmeyer'schen Kölbchen mit soviel abs. Alkohol versetzt, daß 1 Molekül Methylsenföl beim Hinzufügen zur Mischung gelöst wird. Es tritt sofort eine sehr lebhafte Reaktion ein, welche sich bei größeren Mengen in einigermaßen concentrirten Lösungen bis zum heftigen Sieden der ganzen Masse steigern kann.

Die Einwirkung verläuft fast quantitativ gemäß der Gleichung:



Beim Niedergang der Reaktion erhitzt man noch kurze Zeit am Rückflußkühler, gießt dann die noch klare Lösung in eine Schale und vertreibt den Alkohol auf dem Wasserbade. Das zurückbleibende schön weiße Krystallmehl besteht zur Hauptsache aus hydantoïnsaurem Kali; zur Abscheidung der Hydantoïnsäure wird wieder mit conc. Salzsäure angesäuert. Es scheidet sich unter lebhafter Gasentwicklung anfangs ein Öl aus, aber nach kurzem Umrühren erstarrt die ganze Masse zu einem voluminösen Krystallbrei. Es scheint sich auch hier die Hydantoïnsäure selbst alsbald nach ihrer Abscheidung in das beständigere Hydantoïn zu verwandeln.

Der Überschuß der Salzsäure wird möglichst schnell auf dem Wasserbade vertrieben, da sich sonst leicht färbende Zersetzungsprodukte bilden, welche nachher nur noch durch Tierkohle entfernt werden können. Wenn die Salzsäure verjagt ist, trocknet man das Krystallmehl sorgfältig bei etwa 110°, und zieht es wiederholt mit kochendem trocknem Chloroform aus, um das in Lösung gehende Hy-

dantoïn vom Chlorkalium zu trennen. Beim Verdunsten des Chloroforms scheidet sich das Methyl-α-sulfhydantoïn schon in ziemlich reinen Krystallen aus; vollständig rein erhält man es durch wiederholtes Umkrystallisiren aus abs. Alkohol.

Das Methyl-α-sulfhydantoïn ist löslich in Wasser und krystallisirt hieraus in sehr schönen, glasglänzenden, weißen rhombischen Säulen, welche bei 166,5 ° (uncor.) schmelzen. Ferner löst es sich in Alkohol, Äther, Benzol, Eisessig, Chloroform und Alkalien. ist unlöslich in Ligroïn. Mit Kupfer-, Silber- und Eisensalzen giebt es, zumal beim Erwärmen, schmutzig aussehende Niederschläge. Ein Bariumsalz konnte nicht erhalten werden, da sich dasselbe schon beim freiwilligen Verdunsten des Lösungsmittels zersetzt. Die ausgeschiedenen Krystalle bestanden nach der Analyse aus fast reinem Hydantoïn.

Die Analysensubstanz wurde aus Wasser umkrystallisirt und bei 105 ° und im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet.

Es ergab sich:

0,2073 gr Substanz lieferten 0,3135 gr CO_2 und 0,1101 gr H_2O.

Berechnet für $C_5H_8N_2SO$	Gefunden
C = 41,66	41,25 %
H = 5,55	5,90 %

Eine Schwefelbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
S = 22,22	22,04 %

0,1940 gr Substanz lieferte 0,3174 gr $BaSO_4$.

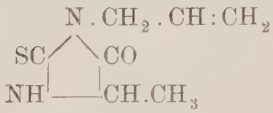
Eine Stickstoffbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
N = 19,44	18,99 %

0,1938 gr Substanz erzeugten:

32,0 ccm Stickstoff, bei 764 mm ba und 20 ° C.

Allyl-α-methylthiohydantoïn.



3 gr Alanin werden in 5 gr Kalilauge gelöst und wieder in analoger Weise, nach einem Zusatz von abs Alkohol mit 3 gr Allylsenföl versetzt.

Nach Beendigung der Reaktion findet auch nach längerem Eindampfen keine Ausscheidung von Krystallen statt, die ganze Masse gesteht zu einem klaren Syrup. Beim Zusatz von conc. Salzsäure beginnt eine massige Krystallisation von Chlorkalium, während sich die Hydantoïnsäure selbst als klares, leichtes Öl abscheidet.

Man läßt noch kurze Zeit in der Wärme stehen und trennt wieder mit Chloroform das lösliche Hydantoïn vom Chlorkalium. Die Lösung hinterläßt nach dem Verdunsten des Chloroforms ein gelbliches, zähes Öl, welches nach vieler Mühe, durch wiederholtes Reiben mit einem Glasstabe und längeres Stehenlassen im Luftpumpenexsiccator, zu einer durchscheinenden Krystallmasse erstarrte. Dieselbe wird zwischen Filtrirpapier gut abgepreßt, in Chloroform gelöst und durch Fällen mittelst Ligroïn gereinigt. Man trocknet den erhaltenen weißen, voluminösen Niederschlag zweckmäßig auf ungebranntem Porzellan, und kann das resultirende Produkt alsdann durch Umkrystallisiren aus heißem Wasser völlig rein erhalten. Erscheint die Lösung schwach gefärbt, so genügt ein einmaliges Aufkochen mit Tierkohle und nachherige Filtration durch ein Heißwasserfilter, um diese Unreinigkeit zu beseitigen.

Das Allyl-α-methylsulfhydantoïn scheidet sich in prachtvollen, stark lichtbrechenden kleinen Säulen aus, welche drusenförmig angeordnet scheinen. Es schmilzt bei 81,5° (uncor.), ist löslich in heißem, wenig löslich in

kaltem Wasser, leicht löslich in Alkohol, löslich in Äther. Benzol, Eisessig und sehr leicht löslich in Chloroform.

Zur Analyse wurde es längere Zeit über Schwefelsäure getrocknet; es ergab sich:

0,2728 gr Substanz lieferten 0,4946 gr CO_2 und 0,1520 gr H_2O.

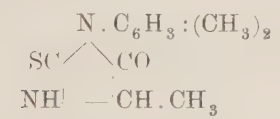
Berechnet für $C_7H_{10}N_2SO$	Gefunden
C = 49,41	49,45 %
H = 5,88	6,20 %

Für die Schwefelbestimmung:

Berechnet	Gefunden
S = 18,82	19,09 %

0,3089 gr Substanz lieferten 0,4290 gr $BaSO_4$.

Xylyl-α-Methylthiohydantoïn.



Zur besseren Charakterisirung der Markwald'schen Methode wurden noch zwei seltenere Senföle der aromatischen Reihe mit Alanin condensirt.

2 gr Alanin wurden in etwa 3,5 gr Kalilauge gelöst, und nach dem Zusatz von Alkohol mit 4 gr Xylylsenföl [$CS:N.C_6H_3(CH_3)^2$ aus $C_6H_3(CH_3)_2NH_2$ ($CH_3:CH_3:NH_2 = 1:3:4$)] versetzt. Nach beendigter Einwirkung scheidet sich die gebildete Hydantoïnsäure beim Zusatz von Salzsäure erst ölig ab; sie erstarrt aber schon nach wenigen Minuten unter Abspaltung von Wasser. Das Produkt wird ganz so behandelt, wie bei der entsprechenden Tolylverbindung beschrieben wurde.

Nach dem Umkrystallisiren aus abs. Alkohol erhält man das Xylyl-α-methylthiohydantoïn in kleinen, weißen Krystallen, welche bei 165° (uncor. schmelzen; die Löslichkeitsverhältnisse sind wie bei der Tolylverbindung.

Die Analyse ergab:

0,2407 gr Substanz lieferten 0,5442 gr CO_2 und 0,1247 gr H_2O.

Berechnet für $C_{12}H_{14}N_2SO$	Gefunden
C = 61,53	61,65 %
H = 5,51	5,76 %

Eine Schwefelbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
S = 13,30	13,62 %

0,2675 gr Substanz lieferten 0,2651 gr $BaSO_4$.

α-Naphtyl-α-methylthiohydantoïn.

1,7 gr Alanin in 2,8 gr Kalilauge gelöst, wurden mit 3,3 gr α-Naphtylsenföl in alkoholischer Lösung gekocht. Nach kurzer Zeit ist die Reaktion beendigt, der Alkohol wird verjagt und der Rückstand mit conc. Salzsäure angesäuert. Auch das α-Naphtyl-α-methylthiohydantoïn scheidet sich erst ölig, also offenbar als Säure aus; aber schon nach wenigen Minuten geht auch bei gewöhnlicher Temperatur die Ureïdbildung vor sich. Nach dem Eindampfen wird der feste Rückstand ohne weiteres mit Wasser ausgekocht, scharf abgepreßt, mit verdünntem Alkohol behandelt, um einen etwaigen Überschuß an Senföl zu lösen, und schließlich aus Eisessig umkrystallisirt. Das α-Naphtyl-

α-methylthiohydantoïn ist selbst in abs. Alkohol sehr schwer löslich, sonst verhält es sich wie die anderen von aromatischen Senfölen derivirenden Hydantoïne.

Es krystallisirt in glänzenden, kleinen Blättchen, welche bei 242° (uncor.) schmelzen.

Die Analyse der aus Eisessig gereinigten, bei 115° getrockneten Substanz ergab:

0,2213 gr Substanz lieferten 0,5320 gr CO_2 und 0,0944 gr H_2O.

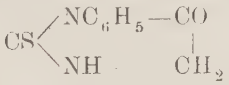
Berechnet für $C_{14}H_{12}N_2SO$	Gefunden
C = 65,63	65,56 %
H = 4,69	4,74 %

Eine Schwefelbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
S = 12,50	12,01 %

0,2621 gr Substanz lieferten 0,2289 gr $BaSO_4$.

In der Einleitung habe ich einen von Aschan erhaltenen Körper angeführt, welcher folgende Konstitution hatte:

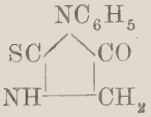


Phenylsulfhydantoïn.

Die Formel dieses Körpers regte zu neuen interessanten Betrachtungen an, welche durch theoretische Kombinationen Vertreter ausgedehnter Körpergruppen entstehen ließ.

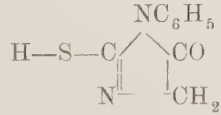
Schreibt man nämlich die oben angeführte Formel

I

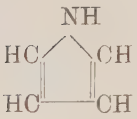


oder

II



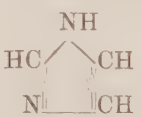
entsprechend den beiden tautomeren Formen des Sulfharnstoffs, so liegt ein Vergleich nahe mit einem zu Grunde liegenden Kern

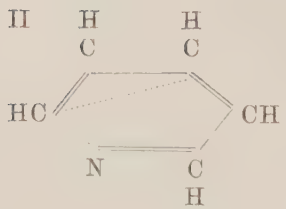


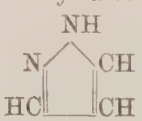
derselbe ist aber nichts weiter als das bekannte Imidazol.

Mit dem Namen „Azole“ bezeichnet man nach Hantsch[1]) — unter Verallgemeinerung einer bereits von Fischer und Knorr eingeführten Nomenclatur — alle diejenigen stickstoffhaltigen Verbindungen vom Typus des Pyridins, in welchen eine Doppelmethingruppe $\overset{\text{II}}{\text{CH}}{}_2$ des Pyridinringes durch ein zweiwertiges Radikal ersetzt ist. Man unterscheidet, je nachdem das fremdartige Radikal eine mit dem Stickstoff des Ringes nicht in Verbindung stehende, oder eine demselben benachbarte Doppelmethingruppe vertritt, echte Azole und Isazole. Entsprechend dieser Definition entstehen durch Ersatz zweier Methingruppen durch die Imidgruppe nach dem Schema

I

das Imidazol 

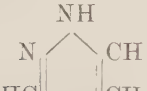
II 

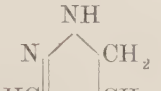
das Isiimidazol, d. i. das Pyrazol 

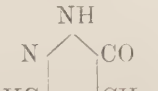
1) Annalen 249, 1.

Beide hypothetischen Kerne werden isomere Derivate liefern.

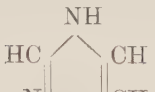
Die Pyrazolverbindungen sind von L. Knorr[1]) entdeckt worden, die praktisch wichtigste ist das sogenannte Antipyrin. Vom Pyrazol leiten sich weiter die Nebenkerne des Pyrazolins $C_3N_2H_6$ und des Pyrazolons $C_3H_4ON_2$ ab, in der Form:

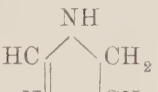

Pyrazol

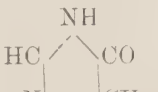

Pyrazolin


Pyrazolon

und dementsprechend haben wir beim Imidazol:


Imidazol


Imidazolin


Imidazolon.

Ersetzen wir nun den Wasserstoff der Methingruppe des Imidazolons durch die Hydrosulfürgruppe (SH), so gelangen wir ohne weiteres zu Verbindungen, welche mit unseren Sulfhydantoïnen identisch sein müssen.

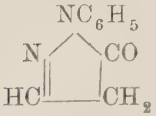
Einem

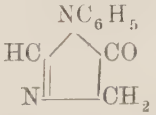
I

Phenylpyrazolon entspricht das

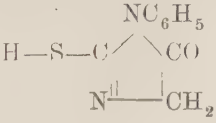
II

Phenylimidazolon



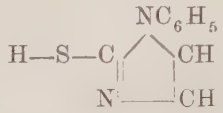


und nach Einführung der Hydrosulfürgruppe erhalten wir



1) Berichte XVI, 2597.

Dieses ist aber nichts weiter als unser Phenylsulfhydantoïn, also ein Phenylimidazolonmercaptan. Das entsprechende Phenylimidazolylmercaptan von der Form



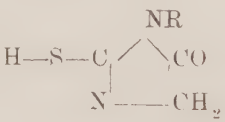
wurde von Markwald[1]) dargestellt und beschrieben.

Die Entscheidung, ob diese theoretischen Kombinationen richtig sind, mußte sich vor allem in der Bestätigung der Annahme zeigen, daß ein ersetzbares Wasserstoffatom am Schwefel gebunden ist. Der Ersatz desselben mußte durch einen Alkylrest bewirkt werden können bei der Einwirkung von Natriumalkoholat und Jodalkyl.

Ich erhielt nun in der That einen Körper, welcher nicht nur meinen Erwartungen entsprach, sondern nach einer Richtung noch übertraf.

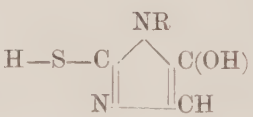
Er zeigte, daß statt der Form

I



die tautomere Form

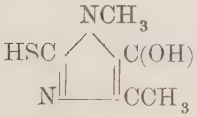
II



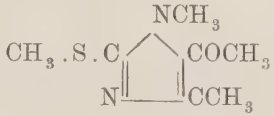
in Reaktion trat, und daß infolgedessen bei der Einwirkung von Jodmethyl ein neues, zweifach methylirtes Produkt erhalten wurde.

Es entstand aus dem Körper

1) Berichte XXII, 572.



ein neuer Körper von der Form



Derselbe ist eine wohlcharakterisirte Base und seine Konstitution geht aus der leichten Zersetzung hervor, indem schon beim Erhitzen Methylmercaptan abgespalten wird.

Der Eintritt der zweiten Methylgruppe kann nicht wohl anders erklärt werden, als daß eine Umlagerung der Gruppe — CO — CH = in — COH = C = stattgefunden hat.

Zur

Nomenklatur

dieser neuen Körper lege ich die von Hantzsch[1]) vorgeschlagene Benennung der Substitutionsprodukte des Imidazols zu Grunde, entsprechend dem Schema

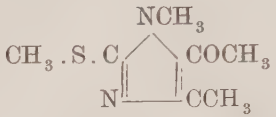
und nenne die Verbindung

dementsprechend

(ν.β)-**Dimethyl-μ-thiomethyl-α-oxymethylimidazol.**

1) Annalen 249, 1.

($\nu\beta$)-Dimethyl-μ-thiomethyl-α-oxymethylimidazol,



Unter dem Gesichtspunkt der vorhergehenden Annahmen ging ich an die Darstellung dieses Körpers.

Vorversuch:

1,5 gr Natrium wurden in etwa zehnfacher Menge abs. Alkohols gelöst. Nach beendigter Reaktion bringt man 4,6 gr Methyl-α-methylthiohydantoïn hinzu und kühlt nach erfolgter völliger Lösung das erwärmte Gemisch ordentlich ab. Zu diesen Operationen nimmt man zweckmäßig ein kleines Kölbchen, verbindet dasselbe dann mit einem Rückflusskühler und gießt von oben durch denselben etwas mehr als das doppelte Äquivalent Jodmethyl (9—10 gr).

Es tritt sofort eine äußerst heftige Reaktion ein, die ganze Lösung färbt sich intensiv rosa. Nach kurzem, etwa viertelstündigem Aufkochen ist die alkalische Reaktion verschwunden; man verdampfte einen Überschuß von Jodmethyl und Alkohol auf dem Wasserbade.

Der Rückstand war vollständig löslich in Wasser; es wurde deshalb mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung mit Stangenkali versetzt und das sich ausscheidende leichte Öl mit Äther herausgeschüttelt. Nach dem Abdunsten des Äthers blieb eine nicht krystallisirbare ölige Base zurück: ich versuchte dieselbe durch Destillation zu reinigen. Aber beim Erhitzen tritt vollständige Zersetzung ein, es spaltet sich dabei vor allem Methylmercaptan ab. Ich hoffte nun auf einem anderen Wege zu einem analysenreinen Produkt gelangen zu können.

Zweiter Versuch:

In derselben Weise, wie oben beschrieben, wurden

5 gr Thiohydantoïn, 1,5 gr Natrium in 15 gr abs. Alkohol mit etwa 10 gr Jodmethyl in Wechselwirkung gebracht. Nach beendigter Reaktion wurden wieder etwa überschüssiges Jodmethyl und Alkohol verjagt und das zurückbleibende, mit Jodnatriumkrystallen durchsetzte, dunkle Öl noch einige Zeit im Exsiccator über Schwefelsäure getrocknet. Es wurde nun versucht mittelst Chloroform die Base von anorganischen Beimengungen zu trennen, aber aus den filtrirten Lösungen schieden sich beharrlich immer wieder kleine Nädelchen von Jodnatrium aus, so daß man gezwungen war, die Chloroformlösung der Base längere Zeit über frisch gebranntem Kalk zu trocknen, um wenigstens schließlich für die Darstellung von Salzen eine möglichst reine Lösung zu haben.

Durch Verdunsten des Chloroforms konnte eine Verbindung isolirt werden, welche sich sofort als Base erwies. Es stellt ein mehr oder weniger gelbes Öl vor, ist leicht löslich in Wasser, Alkohol, Äther, Chloroform, ebenso in verdünnten Säuren, und wird aus saurer Lösung durch Alkali unverändert ausgeschieden.

Analysenrein ist es nicht ohne weiteres zu erhalten, ich war deshalb gezwungen, die genauere Charakteristik durch Salze herbeizuführen.

Salzsaures ($\nu\beta$)-Dimethyl-μ-thiomethyl-α-oxymethyl-imidazol.

In eine möglichst trockne Chloroformlösung der Base wurde trocknes Salzsäuregas geleitet. Man bemerkt zunächst keine Ausscheidung eines Salzes, dasselbe fällt erst bei Zusatz von Ligroïn und zwar ölig aus. Erst nach längerer Zeit krystallisirte es; aber wegen seiner stark hygroskopischen Eigenschaften konnte es nicht in einem für die Analyse brauchbaren Zustand erhalten werden.

Schwefelsaures (ν,β)-Dimethyl-μ-thiomethyl-α-oxymethylimidazol.

Eine absolut alkoholische Lösung der Base wurde sehr vorsichtig mit konc. Schwefelsäure versetzt. Das sich bildende schwefelsaure Salz konnte alsdann durch Äther krystallinisch gefällt werden.

Durch wiederholtes Lösen in Alkohol und Fällen mittelst Äther erhielt ich ein analysenreines Produkt. Dasselbe ist sehr leicht löslich in Wasser, die wässrige Lösung reagirt stark sauer. Ich vermutete daher, daß sich ein saures Salz gebildet habe und fand dies durch die Analyse bestätigt. Der Körper bildet kleine weiße mikroskopische Krystalle, schmilzt bei 185° (uncor.) und ist auch in abs. Alkohol leicht löslich.

Die Analyse ergab:

0,1944 gr Substanz lieferten 0,2218 gr CO_2 und 0,0970 gr H_2O.

Berechnet für $C_7H_{12}N_2SO, H_2SO_4$	Gefunden
C = 31,11	31,12 %
H = 5,18	5,54 %

Eine direkte Schwefeläurebestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
H_2SO_4 = 36,29	36,10 %

0,2937 gr Substanz lieferten 0,2521 gr $BaSO_4$.

Der Versuch einer Gesamtschwefelbestimmung mißlang, da selbst nach mehrstündigem Erhitzen im Einschlußrohr auf 200° nach Carius, eine größere Menge Bariumsulfat als bei der direkten Bestimmung nicht erhalten wurde. Es hatte sich also wohl aus dem mit Kohlenstoff verbundenen Schwefel eine Sulfonsäure gebildet, welche unter den gegebenen Bedingungen unzersetzt bleibt.

Für die Bildung unserer Base müssen wir nach den erhaltenen Analysenresultaten folgende Reaktionsgleichung aufstellen:

$$C_3H_6N_2 : COH : CSH + 2NaC_2H_5O + 2CH_3J$$
$$= 2NaJ + 2C_2H_6O + C_3H_6N_2 : COCH_3 : CSCH_3.$$

Doppelsalz mit Platinchlorid.

Platinchlorid fällt aus salzsaurer, wässriger Lösung der Base einen schönen gelben, krystallinischen Niederschlag, welcher sich in der Hitze, ohne zu schmelzen, zersetzt und nach der Analyse die Zusammensetzung

$(C_7H_{12}N_2SO)_2H_2PtCl_6$ hat.

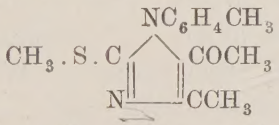
Platinbestimmung.

Berechnet	Gefunden
Pt = 25,81	25,98 %

0,2482 gr Substanz lieferten 0,0645 gr Pt.

Auch das Nitrat der Base wurde erhalten. Es krystallisirt in schönen wasserklaren Nadeln, welche in Wasser sehr leicht löslich sind.

***v*-p-Tolyl-β-methyl-μ-thiomethyl-α-oxymethylimidazol.**



Dieser Körper mußte erhalten werden, wenn man in analoger Weise Natriumalkoholat und Jodmethyl auf p-Tolyl-α-methythiohydantoïn einwirken ließ.

Die sehr heftige Reaktion bestätigte meine Erwartungen; das resultirende Produkt wurde einfach in Wasser

gegossen, die gebildete neue Base scheidet sich sofort als leichtes Öl ab, und wird mit etwas Äther von den anderen Produkten getrennt.

Nach dem Verdunsten des Äthers der filtrirten Lösung bleibt ein dickflüssiger Rückstand. Es war lange erfolglos, denselben zur Krystallisation zu bringen, es gelang erst nach längerem Stehen durch oft wiederholtes Reiben mit einem Glasstab.

Von den beiden ins Auge gefaßten Reinigungsmethoden: Fällen aus Benzollösung mittelst Ligroïn oder aus alkoholischer Lösung mittelst Wasser erwies sich letzteres als zweckmäßiger.

Als die Base reiner wurde, gelang es schließlich, aus wenig heißem Alkohol umzukrystallisiren; beim Erkalten des Lösungsmittels scheidet sie sich in schönen, glänzenden weißen Krystallblättchen aus, welche bei 109 ° schmelzen.

Das ν-p-Tolyl-β-methyl-μ-thiomethyl-α-oxymethylimidazol ist eine wohl charakterisirte Base. Sie ist unlöslich in Wasser, Ligroïn, löslich in Alkohol, Äther, Chloroform und Benzol. Mit Säuren bildet sie in Wasser leicht lösliche Salze, aus deren Lösungen sie durch Alkali unverändert ausgeschieden wird.

Die Analyse ergab:

0,2500 gr Substanz lieferten 0,5745 gr CO_2 und 0,1520 gr H_2O.

Berechnet für $C_{13}H_{16}N_2SO$	Gefunden
C = 62,90	62,68 %
H = 6,45	6,75 %

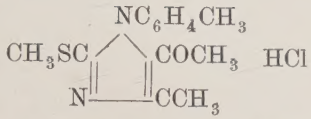
Eine Stickstoffbestimmung ergab:

Berechnet	Gefunden
N = 11,29	11,74 %

0,2371 gr Substanz lieferten bei 21 ° C und 752 mm ba 24,6 ccm Stickstoff.

Eine Schwefelbestimmung lieferte wie oben kein Resultat.

Das **Salzsaure Salz**

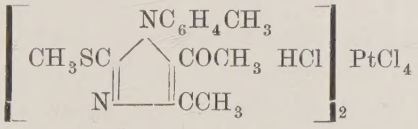


wurde erhalten durch Einleiten von trockner Salzsäure in die ätherische oder Chloroformlösung der Base. Es bildet ein weißes, krystallinisches Pulver, welches in Wasser und verdünntem Alkohol sehr leicht löslich ist. Es schmilzt bei 123°, seine Analyse ergab:

0,2415 gr Substanz lieferten 0,1235 gr AgCl.

Berechnet für	Gefunden
$C_{13}H_{16}N_2SO$, HCl	
Cl = 12,47	12,64 %

Das **Platindoppelsalz**



fällt in schönen gelben, krystallinischen Flocken, beim Zusatz von Platinchlorid zur Lösung des salzsauren Salzes. Es zerfällt bei 210°, ohne zu schmelzen.

Eine Platinbestimmung ergab:

Berechnet für	Gefunden
$(C_{13}H_6N_2SO)_2H_2PtCl_6$	
Pt = 24,13	24,09 %

0,2838 gr Substanz lieferten 0,0684 gr Platin.

Das **Pikrat**, $C_{13}H_{16}N_2SO \cdot C_6H_3N_3O_7$ erhält man als schönen gelben, in Wasser schwer löslichen Niederschlag, welcher bei 180° (uncor.) schmilzt.

Die Untersuchungen der Arbeit II wurden im chemischen Laboratorium der königl. landwirtschaftlichen Hochschule zu Berlin ausgeführt.

Am Schlusse sei es mir gestattet, allen meinen hochverehrten Lehrern, insbesondere aber dem Herrn Prof. Dr. Krause in Oldenburg i./G., für das mir stets in so reichem Maße entgegengebrachte Interesse, wie dem Herrn Geheimen Regierungsrat Prof. Dr. Landolt und Herrn Privatdozent Dr. Markwald für die wertvollen Ratschläge und freundliche Unterstützung bei Ausführung dieser Arbeit meinen herzlichsten Dank auszusprechen.